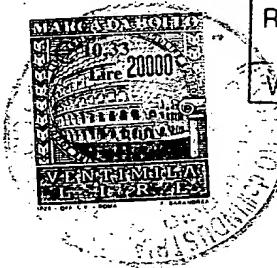




MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per *AV. IND.*

N. MI99 A 000752

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accusato processo verbale di deposito

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, il *27 luglio 1999*

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

Ing. Romano

Q104.10 Pasquale

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

4199A000752

REG. A

DATA DI DEPOSITO

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

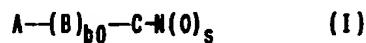
13/04/1999 HF 2040/061

D. TITOLO

"COMPOSTI FARMACEUTICI"

L. RIASSUNTO

COMPOSTI O LORO SALI AVENTI LE SEGUENTI FORMULE GENERALI (I) E (II):



IN CUI:

s È UN INTERO UGUALE AD 1 O 2, PREFERIBILMENTE s = 2;

b₀ = 0 OPPURE 1;A È IL RADICALE DI UN FARMACO ED È TALE DA SODDISFARE I TEST FARMACOLOGICI RIPORTATI NELLA DESCRIZIONE,
C E C₁ SONO DUE RADICALI BIVALENTI.I PRECURSORI DEI RADICALI B E DI B₁ SONO TALI DA SODDISFARE IL TEST FARMACOLOGICO RIPORTATO NELLA DESCRIZIONE.

M. DISEGNO



Descrizione dell'invenzione industriale a nome:

NICOX S.A., di nazionalità francese, con sede in 45 Avenue Kléber, 75116 Parigi - Francia.

MI99A000752

* * * * *

13 APR 1999

La presente invenzione riguarda nuovi farmaci ad uso sistematico e non, e relative composizioni, da utilizzarsi nelle condizioni di stress ossidativo e/o disfunzioni endoteliali.

Per stress ossidativo si intende la generazione di radicali liberi o sostanze radicaliche, le quali causano la distruzione della cellula e del tessuto circostante (Pathophysiology: the biological basis for disease in adults and children, McCance & Huether 1998 pagg. 48-54).

Per disfunzioni endoteliali si intendono quelle a carico dell'endotelio vasale. Il danno all'endotelio vasale è riconosciuto come uno degli eventi maggiori in grado di scatenare una serie di processi patologici a carico di organi ed apparati diversi, come qui di seguito descritto (Pathophysiology: The biological basis for disease in adults and children, McCance & Huether 1998 pag. 1025).

Come noto, lo stress ossidativo e/o le disfunzioni endoteliali sono associati a svariate patologie come riportato qui di seguito. Lo stress ossidativo è anche provocato dalla tossicità di un gran numero di farmaci che influenza in modo significativo il rendimento (performance) di molte categorie di farmaci.

Le situazioni patologiche sono di natura cronica, debilitante e sono tipiche dei soggetti anziani. Come già detto in queste condizioni patologiche i farmaci utilizzati per le specifiche indicazioni terapeutiche per cui sono prescritti e commercializzati, presentano una performance, come sopra definita, notevolmente peggiorata.

Esempi di situazioni patologiche causate dallo stress ossidativo e/o dalle disfunzioni endoteliali, oppure presenti negli anziani sono le seguenti:

- Per il sistema cardiovascolare: ischemia miocardica e vascolare in genere, ipertensione, stroke, arteriosclerosi, ecc.
- Per il tessuto connettivo: artrite reumatoide e malattie infiammatorie collegate, ecc.
- Per il sistema polmonare: asma e malattie infiammatorie collegate, ecc.
- Per il sistema gastrointestinale: dispepsia ulcerativa e non, malattie infiammatorie intestinali, ecc.

- Per il sistema nervoso centrale: morbo di Alzheimer, ecc.
- Per il sistema urogenitale: impotenza, incontinenza.
- Per il sistema cutaneo: eczema, neurodermatite, acne.
- Le malattie infettive in genere (rif.: Schwarz-KB, Brady "Oxidative stress during viral infection: A review" Free radical Biol. Med. 21/5, 641-649 1996).

Va inoltre menzionato il processo di invecchiamento del-

l'organismo, che può ritenersi una vera e propria condizione patologica (ref. Pathophysiology: the biological basis for disease in adults and children, pagg. 71-77).

I farmaci noti utilizzati per le specifiche indicazioni terapeutiche per cui sono prescritti e commercializzati, quando sono somministrati a pazienti con patologie associate a stress ossidativo e/o a disfunzioni endoteliali mostrano minore attività e/o maggiore tossicità.

Questo si verifica per esempio per farmaci di uso comune, come antiinfiammatori, cardiovascolari, farmaci dell'apparato respiratorio, farmaci del sistema nervoso centrale, farmaci del sistema osseo, antibiotici, urogenitali, endocrini, ecc.

La ricerca farmaceutica è indirizzata alla individuazione di nuove molecole che abbiano aumentato indice terapeutico (rapporto efficacia/tossicità) o diminuito rapporto rischio/beneficio anche in condizioni patologiche come quelle sopra indicate, nelle quali l'indice terapeutico di un gran numero di farmaci risulta diminuito. Infatti nelle condizioni di stress ossidativo e/o di disfunzioni endoteliali sopra indicati i farmaci mostrano attività inferiore e/o tossicità superiore.

Ad esempio gli antiinfiammatori, come NSAIDs ed anticolitici, fra cui 5-amino salicilico e suoi derivati, mostrano gli svantaggi qui indicati. I NSAIDs risultano tossici in particolare quando l'organismo è debilitato o affetto da condizioni

morbose associate stress ossidativo. Dette condizioni sono ad esempio le seguenti: l'età, ulcera pre-esistente, sanguinamento gastrico pre-esistente, malattie croniche debilitanti quali in particolare quelle a carico degli apparati cardiovascolare, renale, a carico della crasi ematica, ecc. (Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. F.E. Silverstein et Al., Ann. Intern. Med. 123/4, 241-9, 1995; Martindale 31a ed. 1996, pag. 73, Current Medical Diagnosis and Treatment 1998, pagg. 431 e 794).

La somministrazione di antiinfiammatori a pazienti nelle condizioni patologiche sopra indicate può avvenire solo a dosi inferiori per evitare fenomeni rilevanti di tossicità. In questo caso l'attività antiinfiammatoria del farmaco risulta scarsamente efficace.

I beta-bloccanti, usati per il trattamento dell'angina, dell'ipertensione e delle aritmie cardiache, presentano effetti collaterali a carico dell'apparato respiratorio (dispnea, broncocostrizione), e quindi possono creare problemi in pazienti affetti da patologie a questi organi (asma, bronchite). Pertanto i beta bloccanti aggravano ulteriormente le patologie respiratorie, ad esempio l'asma. Quindi in pazienti asmatici si devono utilizzare dosi ridotte per non compromettere ancora di più la funzionalità respiratoria. Lo svantaggio è che l'ef-



ficacia dei ~~ben~~ bloccanti risulta molto ~~scotta~~.

Gli antitrombotici, quali ad es. dipiridamolo, aspirina, ecc., usati per la prevenzione dei fenomeni trombotici mostrano i seguenti svantaggi. In pazienti affetti da patologie legate a stress ossidativo e/o disfunzioni endoteliali, l'azione terapeutica di questi farmaci o la loro tollerabilità, come nel caso dell'aspirina sono fortemente ridotte.

I broncodilatatori ad es. salbutamolo, ecc., vengono usati nel trattamento dell'asma e della bronchite. La loro somministrazione può essere accompagnata alla comparsa di effetti collaterali a carico dell'apparato cardiovascolare causando problemi a pazienti cardiopatici o ipertesi, patologie associate, come detto sopra, allo stress ossidativo e/o disfunzione endoteliale. Pertanto anche questi farmaci mostrano gli stessi svantaggi di quelli indicati sopra.

Gli espettoranti e mucolitici, che vengono usati nella terapia di stati infiammatori delle vie respiratorie, mostrano svantaggi nei pazienti affetti dalle condizioni sopra descritte. La loro somministrazione può dare luogo a bruciori e irritabilità gastrica, particolarmente nell'anziano.

Gli inibitori del riassorbimento osseo, come difosfonati (ad es. alendronato, ecc.), sono farmaci che presentano elevata tossicità gastrointestinale. Pertanto anche questi farmaci mostrano gli stessi svantaggi di quelli indicati sopra.

Gli inibitori fosfodiesterasici, come ad esempio sildena-

fil, zaprinast, utilizzati nelle disfunzioni del sistema cardiovascolare e respiratorio, sono caratterizzati da problemi simili in termini di tollerabilità e/o di efficacia nelle condizioni patologiche indicate.

Gli antiallergici, ad es. cetirizina, montelukast, ecc. presentano problemi simili nelle condizioni patologiche indicate, in particolare in termini di efficacia.

Gli anti-angiotensinici, fra cui gli ACE-inibitori, ad es. enalapril, captopril, ecc., e gli inibitori recettoriali ad es. losartan, ecc., vengono usati nel trattamento delle malattie cardiovascolari. Hanno lo svantaggio di dar luogo anche ad effetti collaterali a carico dell'apparato respiratorio (tosse, ecc.) nelle condizioni patologiche indicate.

Gli antidiabetici insulino-sensibilizzanti e ipoglicemizzanti, come ad es. sulfoniluree, tolbutamide, glipiride, gliclazide, gliburide, nicotinamide ecc., non sono in grado di prevenire le complicanze diabetiche. La loro somministrazione può dare luogo ad effetti collaterali, come ad esempio lesioni gastriche. Questi fenomeni sono accentuati nelle condizioni patologiche sopra indicate.

Gli antibiotici, ad es. ampicillina, claritromicina, ecc., e gli antivirali, aciclovir, ecc., presentano problemi per quanto riguarda la tollerabilità, ad es. provocano la comparsa di irritabilità gastrointestinale.

Gli antitumorali, ad es. doxorubicina, daunorubicina,

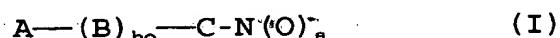
cisplatino, ecc hanno elevata tossicità, carico di organi diversi, fra cui stomaco ed intestino. Questa è ulteriormente aggravata nelle patologie sopra indicate.

I farmaci anti-demenza ad es. nicotina e colinomimetici, sono caratterizzati da una scarsa tollerabilità soprattutto nelle patologie sopra indicate.

Era sentita l'esigenza di avere a disposizione farmaci che mostrassero una performance terapeutica migliorata, intesa come minore tossicità e/o maggiore efficacia, tali da poter essere utilizzati in pazienti in condizioni di stress ossidativo e/o di disfunzioni endoteliali, senza presentare gli svantaggi dei farmaci noti nell'arte.

E' stato ora sorprendentemente ed inaspettatamente trovato che i problemi evidenziati nella somministrazione di farmaci a pazienti in condizioni di stress ossidativo e/o di disfunzioni endoteliali, o a pazienti anziani in generale, vengono risolti mediante una nuova classe di farmaci come qui di seguito descritta.

Costituiscono un oggetto dell'invenzione composti o loro sali aventi le seguenti formule generali (I) e (II):



in cui:

s è un intero uguale ad 1 o 2, preferibilmente $s = 2$;

$bo = 0$ oppure 1;

$A = R - T_1 -$, in cui

R é il radicale del farmaco e

$T_1 = (CO)_t$ oppure $(X)_t'$, dove $X = O, S, NR_{1c}$, R_{1c} é H oppure un alchile lineare o ramificato, avente da 1 a 5 atomi di carbonio, oppure una valenza libera, t e t' sono interi ed uguali a zero oppure 1, con la condizione che $t = 1$ quando $t' = 0$; $t = 0$ quando $t' = 1$;

B = $-T_B-X_2-T_{B1}-$ in cui

T_B e T_{B1} sono uguali o diversi;

$T_B = (CO)$ quando $t = 0$, $T_B = X$ quando $t' = 0$, essendo X come sopra definito;

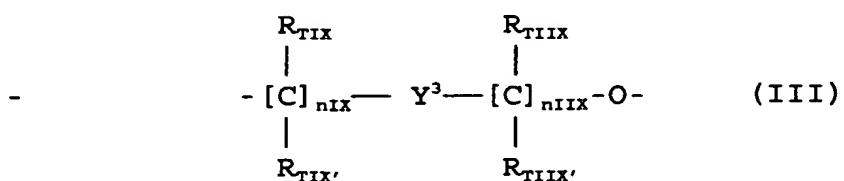
$T_{B1} = (CO)_{tx}$ oppure $(X)_{txx}$, in cui tx e txx hanno il valore di 0 oppure 1; con la condizione che $tx = 1$ quando $txx = 0$; e $tx = 0$ quando $txx = 1$; X é come sopra definito;

X_2 é un pontante bivalente come sotto definito;

C é il radicale bivalente $-T_c-Y-$, in cui

$T_c = (CO)$ quando $tx = 0$, $T_c = X$ quando $txx = 0$, essendo X come sopra definito;

Y é:



in cui:

nIX é un intero compreso tra 0 e 3, preferibilmente 1;



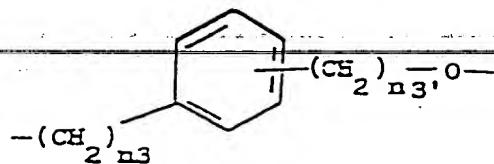
n_{IX} è un intero compreso tra 1 e 3, preferibilmente 1;

R_{TIX}, R_{TIX'}, R_{TIXX}, R_{TIXX'}, uguali o diversi tra loro sono H oppure alchile lineare o ramificato C₁-C₄; preferibilmente R_{TIX}, R_{TIX'}, R_{TIXX}, R_{TIXX'}, sono H.

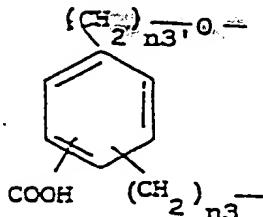
Y³ è un anello eterociclico contenente uno o due atomi di azoto, saturo, insaturo o aromatico, a 5 o 6 atomi,

oppure Y è Y₀, scelto tra i seguenti:

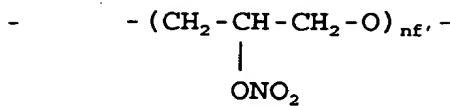
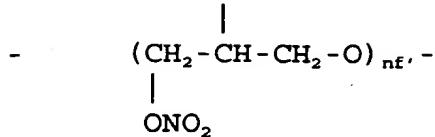
- un gruppo alchilenossi R'O in cui R' è C₁-C₂₀ lineare o ramificato quando possibile, avente preferibilmente da 2 a 6 atomi di carbonio, oppure un cicloalchilene avente da 5 a 7 atomi di carbonio, nell'anello cicloalchilenoico possono più atomi di carbonio possono essere sostituiti da eteroatomi, l'anello può avere catene laterali di tipo R', essendo R' come sopra definito; oppure



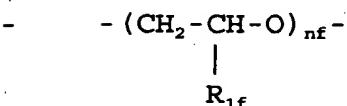
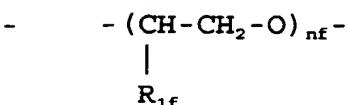
in cui n₃ è un intero da 0 a 3 ed n_{3'} è un intero da 1 a 3;



in cui n_3 ed n_3' hanno il significato sopra indicato



in cui n_3' è un intero da 1 a 6 preferibilmente da 1 a 4;

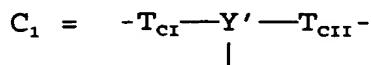


in cui $\text{R}_{1f} = \text{H}, \text{CH}_3$ e n_3 è un intero da 1 a 6; preferibilmente da 1 a 4;

preferibilmente $\text{Y} = \text{Y}_0 = -\text{R}'\text{O}-$ in cui R' è come sopra definito, preferibilmente R' è un alchile C_1-C_6 ;



in cui:



in cui T_{cr} e T_{cri} sono uguali o diversi,

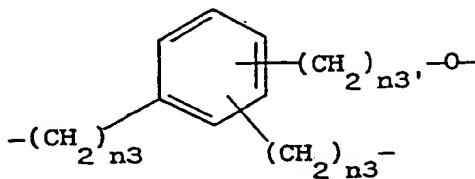
$\text{T}_{\text{cr}} = (\text{CO})$ quando $t = 0$, $\text{T}_{\text{cr}} = X$ quando $t' = 0$, essendo X come sopra definito;

$\text{T}_{\text{cri}} = (\text{CO})_{tI}$ oppure $(X)_{tII}$, in cui tI e tII hanno il valore di 0 oppure 1; con la condizione che $tI = 1$

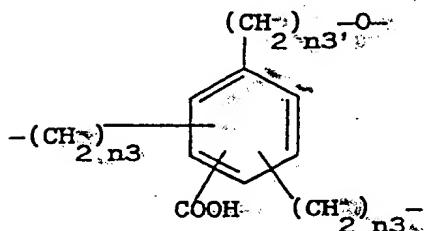
quando $t_{II} = 0$; $t_I = 0$ quando $t_{II} = 1$ è come sopra definito;

Y' è come Y sopra definito, ma con tre valenze libere invece di due, preferibilmente:

- un gruppo $-R'O-$ in cui R' è come sopra definito,
preferibilmente un alchile da 2 a 6 atomi di carbonio; oppure



in cui n_3 è un intero da 0 a 3 ed n_3' è un intero da 1 a 3;



in cui n_3 ed n_3' hanno il significato sopra indicato;

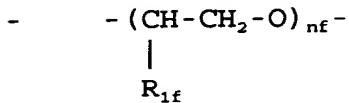
- $(\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O})_{nf'}-$
|
 ONO_2

in cui un atomo di idrogeno su uno degli atomi di carbonio è sostituito da una valenza libera;

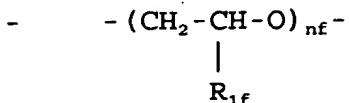
- $(\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O})_{nf'}-$
|
 ONO_2

in cui nf' è un intero da 1 a 6 preferibilmente da 1

a 4; in un atomo di idrogeno su uno degli atomi di carbonio è sostituito da una valenza libera;



in cui un atomo di idrogeno su uno degli atomi di carbonio è sostituito da una valenza libera;



in cui R_{1f} = H, CH₃ e nf è un intero da 1 a 6; preferibilmente da 1 a 4; in cui un atomo di idrogeno su uno degli atomi di carbonio è sostituito da una valenza libera;

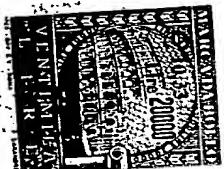
preferibilmente Y' = - R'O- in cui R' è C₂-C₄ lineare o ramificato, l'ossigeno che in Y' è legato covalentemente al gruppo -N(O), si trova all'estremità del legame libero indicato nella formula di C₁;

$$B_1 = -T_{BII}—X_{2a}$$

in cui X_{2a} è un radicale monovalente come sotto definito,

T_{BII} = (CO) quando tI = 0, T_{BII} = X quando tII = 0, essendo X come sopra definito;

- X₂, radicale bivalente, è tale che il corrispondente precursore di B, -T_B—X₂—T_{BII} soddisfi il test 5 ma non il test 4, precursore in cui le valenze libere di T_B e di T_{BII} sono saturate ciascuna con -OZ, -Z, oppure con -Z^I-N-Z^{II}, essendo Z^I e Z^{II} uguali o diversi e hanno i valori di Z



- come sotto definito, a seconda che T_B e/o $T_{B_1} = CO$ oppure X, in funzione dei valori di t, t', tx e txx;
- il precursore di C quando $b_0 = 0$ è del tipo - T_c-Y-H in cui la valenza libera di T_c è saturata con -OZ, -Z, oppure con -Z^I-N-Z^{II}, essendo Z^I e Z^{II} come sopra definiti,
| soddisfa il test 5;
 - X_{2a} radicale monovalente, tale che il corrispondente precursore di $B_1 - T_{B_{11}} - X_{2a}$ soddisfi il test 5 ma non il test 4, precursore in cui la valenza libera di $T_{B_{11}}$ è saturata con -OZ, -Z con -Z^I-N-Z^{II}, essendo Z^I e Z^{II} uguali o diversi e hanno i valori di Z come sotto definito, a seconda che $T_{B_{11}} = CO$ oppure X, in funzione dei valori di tI e tII;
|
 - il farmaco A = R-T₁H, in cui la valenza libera è saturata come di seguito indicato:
 - quando t' = 0 con:
 - O-Z in cui Z = H oppure R_{1a}, essendo R_{1a} C₁-C₁₀ = alchile lineare o ramificato quando possibile, preferibilmente C₁-C₅, oppure con
 - Z^I-N-Z^{II}, essendo Z^I e Z^{II} come sopra definiti;
 - quando t' = 0 con -Z, in cui Z è come sopra definito, con la condizione che il farmaco non sia uno steroide,
- è tale da soddisfare ad almeno uno dei test 1-3;

in cui il test 1 (NEM) é un test in vivo eseguito su due gruppi di ratti di cui uno solo é trattato con una dose di 25 mg/kg s.c. di N-etilmaleimmide (NEM), somministrando a ognuno dei due gruppi il solo veicolo o il veicolo + il farmaco A = R-T₁- in cui la valenza é saturata come sopra indicato, somministrando il farmaco a una dose equivalente a quella massima tollerabile dai ratti non pretrattati con NEM, vale a dire la dose più alta somministrabile all'animale alla quale non si abbia tossicità manifesta cioè osservabile sintomaticamente; il farmaco soddisfa il test 1, cioè può essere utilizzato per preparare i composti di formula generale (I) e (II), quando il gruppo di ratti trattati con NEM e farmaco presenta danni gastrointestinali, o nel gruppo trattato con NEM e farmaco si riscontrano danni gastrointestinali maggiori rispetto al gruppo trattato con il solo veicolo, al gruppo trattato con veicolo + farmaco, al gruppo trattato con veicolo + NEM;

in cui il test 2 (CIP) é un test in vitro in cui cellule endoteliali umane della vena ombelicale vengono coltivate in condizioni standard, divise in due gruppi, di cui uno é trattato con una dose del farmaco a concentrazione 10⁻⁴ M, l'altro gruppo con il veicolo; poi si somministra ai due gruppi una concentrazione 5 mM di CIP (cumene idroperossido), ogni prova é ripetuta 5 volte; il farmaco soddisfa il test, cioè può essere utilizzato per preparare i composti di formula generale

(I) e (II), se non si ottiene una inibizione della apoptosi (danno cellulare) indotta da CIP statisticamente significativa con $p < 0,01$ rispetto al gruppo trattato con il veicolo e CIP;

in cui il test 3 (L-NAME:) è un test in vivo eseguito su due gruppi di ratti di cui uno solo riceve per 4 settimane acqua da bere con N- ω -nitro-L-arginina metil estere (L-NAME) alla concentrazione di 400 mg/litro, somministrando a ognuno dei due gruppi il solo veicolo o il veicolo + il farmaco, somministrando il farmaco una volta al giorno alla dose massima tollerabile dal gruppo di ratti non pretratto con L-NAME, vale a dire la dose più alta somministrabile agli animali alla quale non si abbia tossicità manifesta cioè osservabile sintomatologicamente, determinando la pressione ematica 24 ore dopo la somministrazione del farmaco, la glutammico piruvico transaminasi del plasma (GPT) ed esaminando il tessuto gastrico; il farmaco soddisfa il test 3, cioè può essere utilizzato per preparare i composti di formula generale (I) e (II), quando nel gruppo di ratti trattati con L-NAME e il farmaco si riscontrano danni epatici (GPT) e/o gastrici e/o cardiovascolari (pressione ematica) maggiori rispetto al gruppo trattato con il solo veicolo, al gruppo trattato con veicolo + farmaco, al gruppo trattato con veicolo + L-NAME;

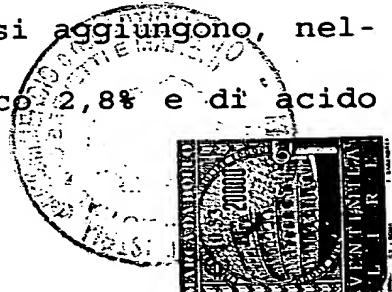
in cui il test 4, che non deve essere soddisfatto dai precursori come definiti di B_0 o di B_1 , è il seguente: è una determinazione analitica eseguita aggiungendo aliquote di solu-

zioni metanoliche a concentrazione 10^{-4} M del precursore di B o di B_1 a una soluzione metanolica di DPPH (2,2-diphenyl-1-picryl hydrazyl - free radical); dopo aver conservato la soluzione a temperatura ambiente e al riparo dalla luce per 30 minuti, si legge l'assorbanza della soluzione in esame e di una soluzione contenente solamente DPPH nella stessa quantità, alla lunghezza d'onda di 517 nm; poi si determina la percentuale di inibizione del precursore di B o di B_1 verso la produzione di radicali indotta da DPPH attraverso la formula:

$$(1 - A_e/A_c) \times 100$$

in cui A_e e A_c sono rispettivamente i valori di assorbanza della soluzione contenente il composto in esame e DPPH e quello della soluzione contenente solo DPPH; il criterio di accettazione dei composti secondo questo test è il seguente: il test 4 è soddisfatto dai composti precursori se la percentuale di inibizione come sopra definita è maggiore o uguale del 50%; il precursore di B o di B_1 non deve soddisfare il test 4;

in cui il test 5 è il seguente: è una determinazione analitica eseguita aggiungendo aliquote di soluzioni metanoliche a concentrazione 10^{-4} M del precursore di B o di B_1 o di C = $-T_c - Y - H$ a una soluzione contenente aliquote di una soluzione 2 mM di desossiribosio in acqua, di 100 mM di tampone fosfato e 1 mM del sale misto $\text{Fe}^{II}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$; dopo aver condizionato la soluzione a 37°C per un'ora si aggiungono, nell'ordine, aliquote di acido tricloroacetico 2,8% e di acido



tiobarbiturico 0,5 M, si scalda a 100°C per 15 minuti e si legge l'assorbanza della soluzione in esame a 532 nm; poi si determina la percentuale di inibizione del precursore di B o di B_1 o di C = $-T_c-Y-H$ verso la produzione di radicali attraverso la formula:

$$(1 - A_e/A_c) \times 100$$

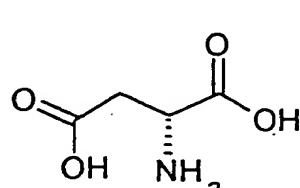
in cui A_e e A_c sono rispettivamente i valori di assorbanza della soluzione contenente il composto in esame e il sale di ferro e quella della soluzione contenente solo il sale di ferro, il composto soddisfa il test 5 quando la percentuale di inibizione come sopra definita del precursore di B o di B_1 o di C = $-T_c-Y-H$ è maggiore o uguale al 50%.

Preferibilmente nei composti dell'invenzione di formula (I) sono esclusi i seguenti farmaci nelle seguenti condizioni: quando $b = 0$ e $C = -T_c-Y-$, $s = 2$, il farmaco di formula $A = R-T_1-$, come sopra definito, non deve appartenere alle seguenti classi: farmaci per uso nell'incontinenza descritti nella domanda di brevetto WO 98/09948, ACE inibitori descritti nella domanda di brevetto WO 98/21193, derivati prostaglandinici descritti nella domanda di brevetto WO 98/58910.

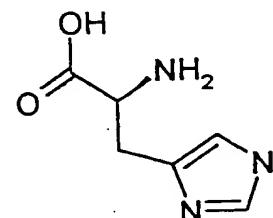
Preferibilmente nei composti dell'invenzione di formula (I) quando $b = 0$ e $C = -T_c-Y-$, e $s = 2$ sono esclusi i farmaci di formula $A = R-T_1-$ appartenenti alla classe dei composti antiinfiammatori non steroidei descritti nella domanda di brevetto WO 95/30641.

Preferibilmente il composto precursore d' α di B_1 (precursore del radicale X_2 o X_{2a} nelle formule (I) e (II) rispettivamente), è scelto tra i seguenti composti:

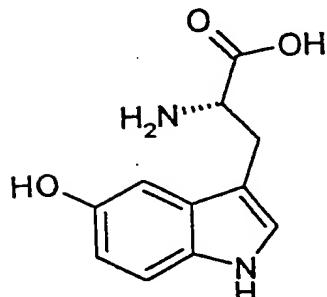
- aminoacidi: acido aspartico (PI), istidina (PII), 5-idrossitriptofano (PIII), acido 4-tiazolidincarbossilico (PIV), acido 2-oxo-4-tiazolidincarbossilico (PV)



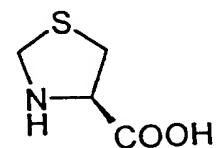
(PI)



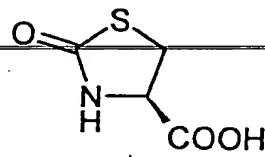
(PII)



(PIII)



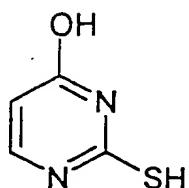
(PIV)



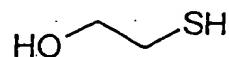
(PV)

- mono e polialcooli o tioli: 2-tiouracile (QI), 2-mercaptopropanolo (QII), esperidina (QIII), secalciferolo (QIV), 1- α -OH vitamina D2 (QV), flocalcicitriolo (QVI), 22-oxacalcicitriolo (QVII), il derivato della vitamina D3

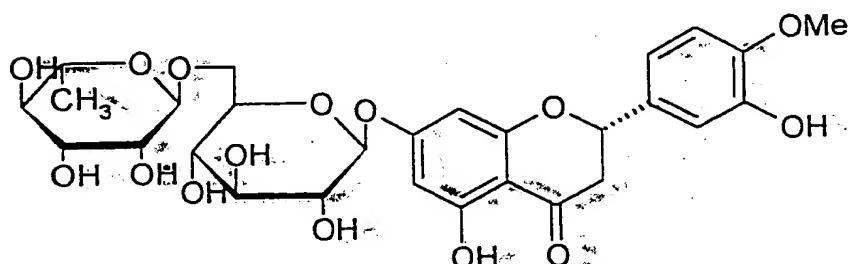
esterifico con il radicale della vitamina A (QVIII), il composto di formula (QIX), 24,28-metilene- 1α -idrossivitamina D₂ (QX) il composto derivato dalla 1α ,25-diidrossivitamina D₂ (QXI), 2-mercaptopimidazolo (QXII)



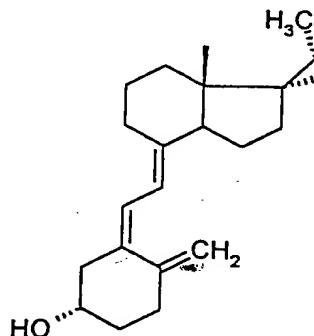
(QI)



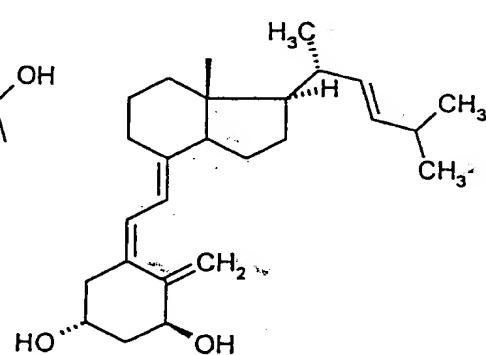
(QII)



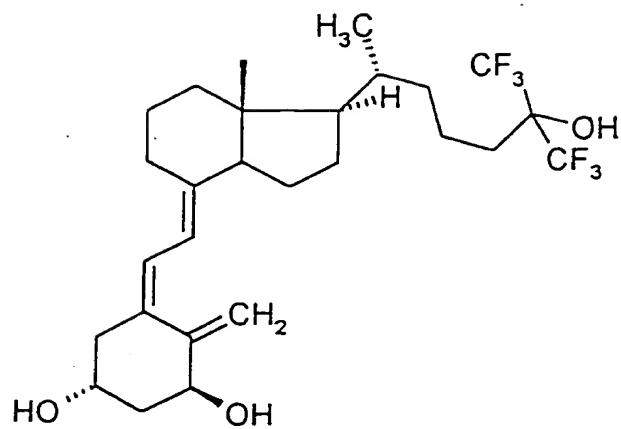
(QIII)



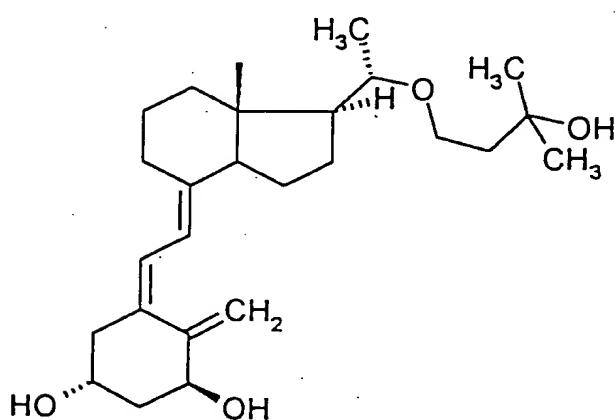
(QIV)



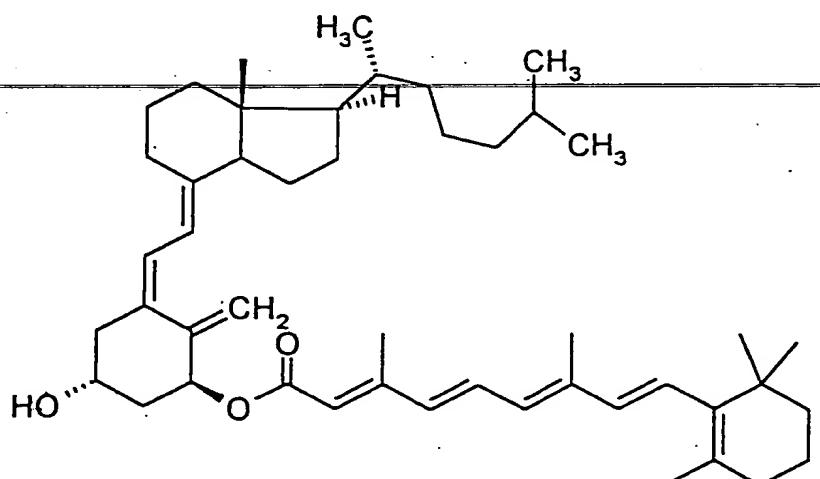
(QV)



(QVI)

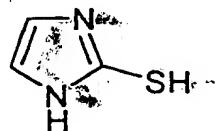
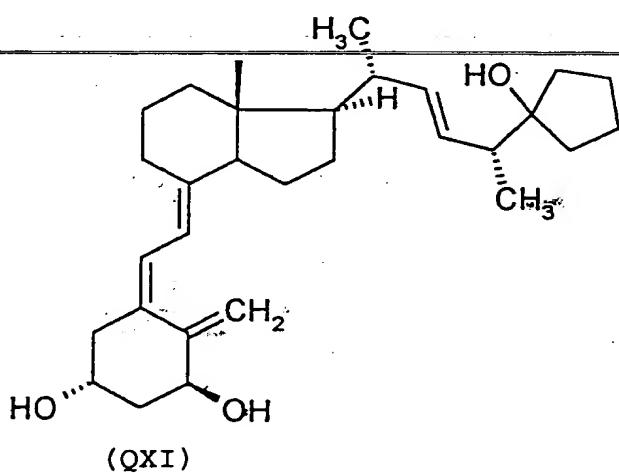
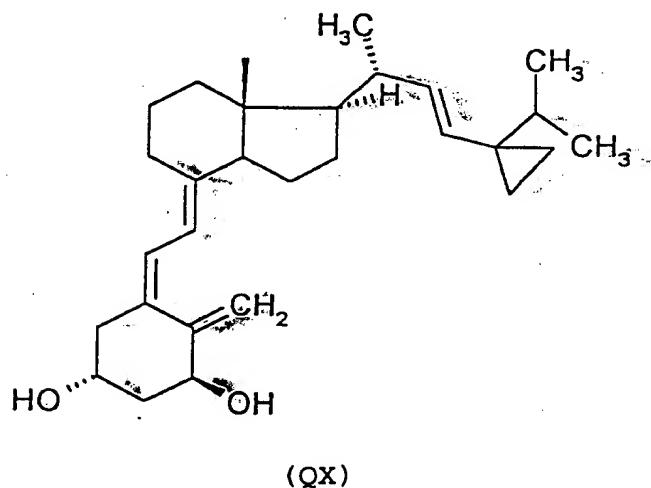
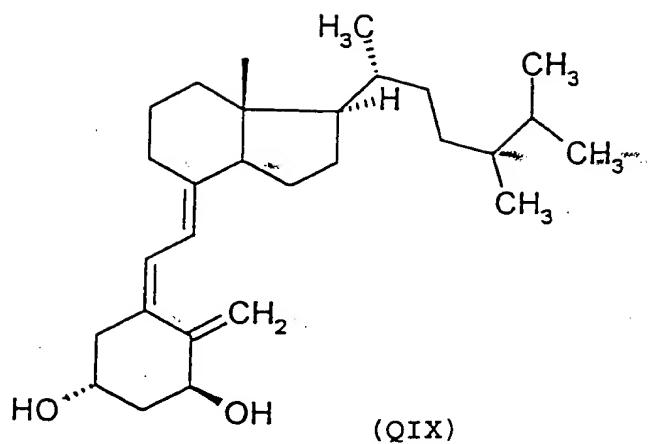


(QVII)

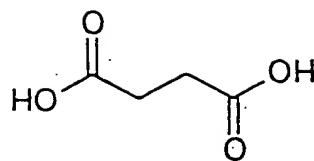


(QVIII)





- acido succinico (RI)



(RI)

I composti precursori del farmaco o di B o di B₁, o di C = -T_c-Y-H vengono preparati secondo i metodi noti in letteratura e descritti, ad esempio, nel "The Merck Index", 12^a ed. (1996), qui integralmente incorporato per riferimento. Quando disponibili, si possono impiegare i corrispondenti isomeri ed isomeri ottici.

Il derivato della vitamina D₃ con acido retinoico (QVIII) viene preparato come descritto in JP 93039261 (rif. C.A. 119 117617); il composto di formula (QIX) secondo EP 562.497; il 24,28-metilene-1 α -idrossivitamina D₂ (QX) secondo EP 578.494; il composto derivato della diidrossivitamina D₂ (QXI) secondo EP 549.318.

I test che vengono effettuati per identificare il farmaco corrispondente al radicale R delle formule (I) e (II) sono in dettaglio i seguenti.

Test 1 (NEM): valutazione del danno gastrointestinale da stress ossidativo indotto dai radicali liberi, prodotti a seguito della somministrazione di N-etilmaleimide (NEM) (H.G. Utley, F. Bernheim, P. Hochstein "Effects of sulphhydryl reagents on peroxidation in microsomes" Archiv. Biochem. Biophys.

118, 29-32 196

Gli animali (ratti) vengono distribuiti nei seguenti gruppi (n. 10 animali per gruppo):

A) Gruppi controllo:

1° gruppo: trattamento: solo veicolo (sospensione acquosa 1% p/v di carbossimetilcellulosa, dose: 5 ml/Kg se il farmaco viene somministrato per via orale, soluzione fisiologica se la via è parenterale, vale a dire sottocute, intraperitoneo, endovena o intramuscolo),

2° gruppo: trattamento: veicolo + NEM,

B) Gruppi trattati con il farmaco:

gruppo I: trattamento: veicolo + farmaco,

gruppo II: trattamento: veicolo + farmaco + NEM.

Le vie di somministrazione che vengono usate sono quelle note per il farmaco, e possono essere quella orale oppure sottocute, intraperitoneo, endovena o intramuscolo.

La dose di NEM è di 25 mg/Kg in soluzione fisiologica (s.c.) e il farmaco viene somministrato un'ora dopo, in sospensione nel veicolo, in un'unica dose che deve essere quella massima tollerabile nel gruppo di ratti non pretrattati con NEM; vale a dire la dose più alta somministrabile a questi animali alla quale non si abbia tossicità manifesta o che sia riconoscibile sintomatologicamente. Gli animali vengono sacrificati dopo 24 ore e si procede alla valutazione del danno

alla mucosa gastrointestinale.

Il farmaco soddisfa il test 1, cioè può essere utilizzato per preparare i composti di formula generale (I) e (II), quando il gruppo di ratti trattati con NEM e farmaco presenta danni gastrointestinali, o nel gruppo trattato con NEM e farmaco si riscontrano danni gastrointestinali maggiori rispetto al gruppo trattato con il solo veicolo, al gruppo trattato con veicolo + farmaco, al gruppo trattato con veicolo + NEM, anche se non si evidenzia, impiegando specifici tests, una minore attività farmacoterapeutica.

Test 2: parametro di protezione della cellula endoteliale contro lo stress ossidativo indotto da cumene idroperossido (CIP).

Cellule endoteliali umane della vena ombelicale vengono preparate secondo una procedura standard. Vene ombelicali fresche vengono riempite con una soluzione di collagenasi allo 0,1% ed incubate a 37°C per 5 minuti.

Successivamente le vene vengono perfuse con medium M 199 (GIBCO, Grand Island, NY) pH 7,4 addizionato di altre sostanze, come descritto negli esempi. Le cellule sono raccolte dal perfusato mediante centrifugazione e coltivate in fiaschi di coltura T-75, pretrattati con fibronectina umana. Le cellule vengono quindi coltivate nello stesso medium, aggiunto di 10 ng/ml di fattore di crescita ipotalamico di origine bovina. Quando le cellule della coltura di cellule primarie (diretta-



mente prelevate dal vivo) formano uno strato singolo di cellule tra di loro confluenti (circa 8.000.000 cellule/fiasco), la coltura viene interrotta, e gli strati lavati e tripsinizzati. Le sospensioni cellulari vengono trasferite in ciascun pozzetto di una piastra di coltura a 24 pozzetti, la metà dei quali addizionati dello stesso medium contenente il farmaco a una concentrazione $10^{-4}M$, e coltivate in termostato a 37°C a umidità costante. Soltanto le cellule provenienti da queste prime sottocolture vengono usate per gli esperimenti con cumene idroperossido (CIP). Le cellule vengono identificate come cellule endoteliali mediante esame morfologico e mediante la specifica reazione immunologica verso il fattore VIII; le colture non hanno evidenziato contaminazioni da miociti o fibroblasti.

Prima di iniziare il test il medium di coltura cellulare viene rimosso e gli strati cellulari vengono cautamente lavati con soluzione fisiologica alla temperatura di 37°C . Tutti i pozzetti vengono quindi incubati per un'ora con CIP a concentrazione 5 mM. La valutazione del danno cellulare (apoptosi) viene effettuata misurando la variazione percentuale della frammentazione del DNA rispetto al gruppo controllo (trattato con solo CIP), valutando la variazione di fluorescenza alla lunghezza d'onda di 405-450 nm. Vengono eseguite 5 repliche per ogni campione:

Il farmaco soddisfa il test se non induce un'inibizione della apoptosi statisticamente significativa rispetto ai con-

trolli. Il farmaco soddisfa il test, cioè può essere utilizzato per preparare i composti di formula generale (I) e (II), se non si ottiene una inibizione della apoptosi (danno cellulare) indotta da CIP statisticamente significativa con $p < 0,01$ rispetto al gruppo trattato con CIP.

Test 3: valutazione della disfunzione endoteliale indotta da somministrazione di L-NAME (N^{ω} -nitro-L-arginina-metil estere) J. Clin. Investigation 90, 278-281, 1992.

La disfunzione endoteliale viene valutata determinando il danno alla mucosa gastrointestinale, il danno epatico e l'ipertensione sanguigna.

Gli animali (ratti) sono divisi in due gruppi, di cui uno riceve per 4 settimane L-NAME dissolto alla concentrazione di 400 mg/litro nell'acqua da bere. Vengono costituiti i seguenti gruppi (n. 10 animali per gruppo):

A) Gruppi controllo:

1° gruppo: solo veicolo (sospensione acquosa 1% p/v di carbossimetilcellulosa, dose: 5 ml/Kg se il farmaco viene somministrato per via orale, soluzione fisiologica se la via è parenterale),

2° gruppo: solo veicolo + L-NAME,

B) Gruppi somministrati con ciascun farmaco:

3° gruppo: veicolo + farmaco,

4° gruppo: veicolo + farmaco + L-NAME.

Le vie di somministrazione che vengono usate sono quelle note per il farmaco, e possono essere la via orale oppure sot-tocute, intraperitoneo, endovenosa o intramuscolo.

Il farmaco viene somministrato alla dose che risulti quella massima tollerabile nel gruppo di ratti non pretrattati con L-NAME, vale a dire la dose più alta somministrabile agli animali di questo gruppo, alla quale non si abbia tossicità manifesta o che sia riconoscibile sintomatologicamente. Il farmaco viene somministrato una volta al giorno per 4 setti-mane.

Al termine delle quattro settimane l'accesso all'acqua viene impedito e dopo 24 ore gli animali vengono sacrificati.

Un'ora prima del sacrificio si determina la pressione ematica. Il danno alla mucosa gastrica viene valutato come indicato nel test 1 (esempio F1), quello all'endotelio vasco-lare mediante gli effetti cardiovascolari indotti (aumento della pressione sanguigna). Il danno epatico viene determinato mediante valutazione della transaminasi glutammico-piruvica

(aumento di GPT) dopo il sacrificio. Il farmaco soddisfa il test 3, cioè può essere utilizzato per preparare i composti di formula generale (I) e (II), quando nel gruppo di ratti trattati con L-NAME e il farmaco si riscontrano danni epatici (GPT) e/o gastrici e/o cardiovascolari (pressione ematica) maggiori rispetto al gruppo trattato con il solo veicolo, al gruppo trattato con veicolo + farmaco, al gruppo trattato con

veicolo + L-NAME, anche se l'attività farmacoterapeutica, valutata attraverso test specifici, non risulta significativamente ridotta.

Nelle condizioni previste nei test in vivo 1 e 3 qui sopra descritti l'indice terapeutico del farmaco è inferiore, in quanto le dosi efficaci non sono più tollerate.

E' stato trovato dalla Richiedente che i precursori di B o di B₁ non soddisfano al test 4 qui di seguito riportato mentre soddisfano, come detto, al test 5.

Il test 4 è un saggio colorimetrico in cui i precursori come definiti di B o di B₁ (precursore del radicale X₂ o X_{2a} delle formule (I) e (II) rispettivamente), mostrano una inibizione della produzione di radicali da parte di DPPH (2,2-diphenyl-1-picryl-hydrayl) (M.S. Nenseter et Al., Atheroscler. Thromb. 15, 1338-1344, 1995) inferiore al 50%. Vengono preparate soluzioni 100 µM in metanolo delle sostanze in esame, ed una aliquota di esse viene aggiunta a una soluzione 0,1 M metanolica di DPPH. Dopo aver conservato le soluzioni a temperatura ambiente e al riparo dalla luce per 30 minuti si legge l'assorbanza alla lunghezza d'onda di 517 nm. Si determina la diminuzione di assorbanza rispetto a quella della soluzione che contiene la stessa concentrazione di DPPH. La capacità del composto in esame di inibire la produzione di radicali viene espressa attraverso la seguente formula:

$$(1 - A_e/A_c) \times 100$$



in cui A_s e A_c sono rispettivamente i valori di assorbanza della soluzione contenente il composto in esame assieme a DPPH e della soluzione contenente solo DPPH.

Il test 5 è un saggio colorimetrico in cui aliquote da 0,1 ml di soluzioni in metanolo dei prodotti in esame a concentrazione finale 10^{-4} M vengono aggiunte a una soluzione formata da 0,2 ml di 2 mM desossiribosio, 0,4 ml di tampone fosfato pH 7,4 100 mM e 0,1 ml di 1 mM $\text{Fe}^{II}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ in 2mM HCl. Le provette contenenti le miscele di reazione vengono quindi conservate a 37°C per un'ora. Vengono quindi aggiunti in ogni provetta, nell'ordine 0,5 ml di una soluzione 2,8% in acqua di acido tricloroacetico e 0,5 ml di una soluzione acquosa 0,1 M di acido tiobarbiturico. Viene costituito un bianco in cui si aggiunge la stessa aliquota di 0,1 ml di metanolo senza i composti in esame. Si chiudono le provette e si scalda in bagno d'olio a 100°C per 15 minuti. Si sviluppa una colorazione rosa la cui intensità è proporzionale alla degradazione ossidativa del desossiribosio. Si raffredda a temperatura ambiente e si determina l'assorbanza delle soluzioni a 532 nm.

La percentuale di inibizione del precursore di B o di B_1 o di $C = -T_c \cdot Y \cdot H$ verso la produzione di radicali viene calcolata attraverso la formula:

$$(1 - A_s/A_c) \times 100\%$$

in cui A_s e A_c sono rispettivamente i valori di assorbanza della soluzione contenente il composto in esame e il sale di

ferro e quella de soluzione contenente solo il sale di ferro, il composto soddisfa il test 5 quando la percentuale di inibizione di produzione di radicali come sopra definita da parte del precursore di B o di B₁ o di C = -T_c-Y-H è maggiore o uguale al 50%.

Inaspettatamente prodotti dell'invenzione delle formule (I) e (II) possiedono indice terapeutico migliorato, in condizioni di stress ossidativo, rispetto ai farmaci precursori.

A titolo illustrativo i test sopra indicati vengono riferiti ai seguenti composti (si vedano gli esempi):

Test 1: farmaco precursore: indometacina

- Dose massima somministrabile: 7,5 mg/Kg p.o., somministrando una dose maggiore si manifesta una tossicità caratterizzata da enteropatia, tremore, sedazione fino a morte (entro 24 ore).
- Il gruppo di ratti trattato con NEM presenta danni gastrointestinali quando gli viene somministrata la dose del farmaco sopra indicata.

L'indometacina nei gruppi trattati con NEM provoca danni gastrointestinali e pertanto soddisfa il test 1. L'indometacina pertanto si può utilizzare come farmaco per preparare i composti (I) e (II) della presente invenzione.

Test 2: farmaci precursori: indometacina, paracetamolo e mesalamina

Indometacina e paracetamolo soddisfano il test 2 in quan-

to l'inibizione dell'apoptosi indotta da CIP non è diversa rispetto a quella dei controlli. Pertanto si possono utilizzare come farmaci per preparare i composti (I) e (II) della presente invenzione.

Invece utilizzando come farmaco la mesalamina, non soddisfa il test 2 in quanto inibisce l'apoptosi indotta da CIP. Pertanto la mesalamina in base al test 2 non si potrebbe utilizzare come farmaco per preparare i composti (I) e (II) della presente invenzione. È stato trovato che comunque la mesalamina sottoposta al test 1 provoca danni gastrointestinali. Pertanto la mesalamina si può utilizzare come farmaco per preparare i composti (I) e (II) della presente invenzione.

Test 3 (L-NAME) farmaci: paracetamolo, simvastatina, omeprazolo

Paracetamolo e simvastatina soddisfano il test 3 in quanto provocano danni gastrici ed epatici in misura maggiore di quello indotto sia da L-NAME che dal farmaco singolarmente. Pertanto si possono utilizzare come farmaci per preparare i composti (I) e (II) della presente invenzione.

Invece è stato trovato che omeprazolo non provoca danni gastrici ed epatici, nè modifica la pressione ematica. In base al test 3 non si potrebbe utilizzare come farmaco per preparare i composti (I) e (II) della presente invenzione.

Test 4 (test per il precursore di B e B₁): composto precursore: N-acetilcisteina e acido 4-tiazolidincarbossilico

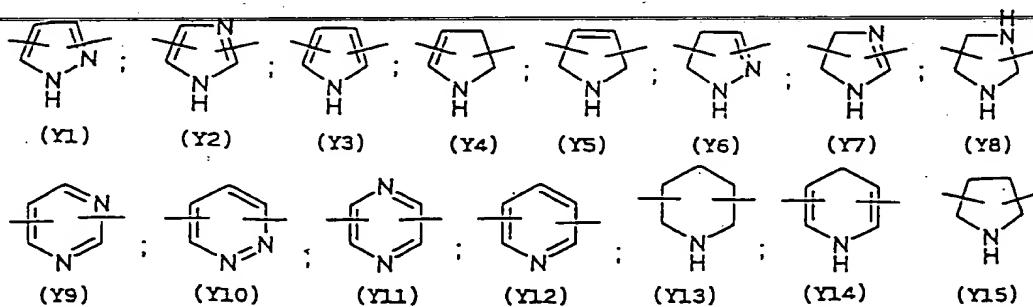
N-acetilcisteina è in grado di inibire del 100% la produzione di radicali indotta da DPPH, quindi soddisfa il test 4. Quindi non può essere utilizzata nella presente invenzione come precursore di B o di B₁.

L'acido 4-tiazolidincarbossilico non è in grado di inibire la produzione di radicali indotta da DPPH, non soddisfa il test 4 e quindi può essere utilizzato come precursore di B o di B₁ se soddisfa il test 5.

Test 5 (test per il precursore di B, B₁ e C= -T_c-Y-H): composto precursore: acido 4-tiazolidincarbossilico

La Tabella relativa a questo test mostra che l'acido 4-tiazolidin carbossilico soddisfa il test 5 in quanto l'inibizione è del 100%. Pertanto il composto si può utilizzare come precursore di B, o di B₁.

Y³ in formula (III) è scelto preferibilmente fra i seguenti:



Il più preferito di Y³ è Y₁₂ (piridile) sostituito in posizione 2 e 6. I legami possono trovarsi anche in posizione



non simmetric ad es. Y₁₂ (piridile) p essere sostituito anche in posizione 2 e 3; Y₁ (pirazolo) può essere 3,5-disostituito.

I composti secondo la presente invenzione di formula (I) e (II) possono essere trasformati nei corrispondenti sali. Ad esempio un modo per formare i sali è il seguente: qualora sia presente nella molecola un atomo di azoto sufficientemente basico da poter essere salificato, per reazione in solvente organico come ad es. acetonitrile, tetraidrofurano, si fa reagire con una quantità equimolecolare del corrispondente acido, organico o inorganico.

Preferibilmente nella formula del composto dell'invenzione è presente Y₀ Y' di formula (III).

Esempi di acidi organici sono: acido lassalico, tartarico, maleico, succinico, citrico.

Esempi di acidi inorganici sono: acido nitrico, cloridrico, solforico, fosforico.

I derivati secondo l'invenzione possono essere usati nelle indicazioni terapeutiche del farmaco precursore, consentendo di ottenere i vantaggi qui di seguito esemplificati per alcuni gruppi di questi farmaci:

- Antiinfiammatori NSAIDS: i composti dell'invenzione risultano ottimamente tollerati ed efficaci anche quando l'organismo è debilitato e si trova in condizioni di stress ossidativo.

- Bloccanti adrenergici, di tipo α - o β -bloccante: lo spettro di azione dei composti di formula (I) risulta più ampio di quello dei farmaci di partenza: ad una azione diretta sulla muscolatura liscia si associa l'inibizione dei segnali nervosi beta-adrenergici che governano la contrazione dei vasi ematici. Gli effetti collaterali (dispnea, broncocostrizione) a carico dell'apparato respiratorio risultano diminuiti.
- Antitrombotici: l'attività antiprostrinica risulta potenziata e nel caso dei derivati dell'aspirina la tollerabilità gastrica migliorata.
- Broncodilatatori: risultano diminuiti gli effetti collaterali a carico dell'apparato cardiovascolare (tachicardia, ipertensione).
- Espettoranti e mucolitici: la tollerabilità gastrointestinale risulta migliorata.
- Difosfonati: la tossicità a carico del tratto gastrointestinale risulta drasticamente diminuita.
- Inibitori della fosfodiesterasi (PDE) (broncodilatatori): l'efficacia terapeutica risulta migliorata a parità di dosaggio; è pertanto possibile, usando i composti dell'invenzione, somministrare una dose inferiore del farmaco e ridurre gli effetti collaterali.
- Anti leucotrieni: migliore efficacia.
- ACE inibitori: migliore efficacia terapeutica e minori

effetti collaterali (dispnea, tosse) a carico dell'apparato respiratorio.

- Antidiabetici (insulino sensibilizzanti e ipoglicemizzanti), antibiotici, antivirali, antitumorali, anticolitici, farmaci per la terapia della demenza: migliore efficacia e/o tollerabilità.

I farmaci che si possono utilizzare come precursori nella formula generale dei composti dell'invenzione sono tutti quelli che soddisfano ad almeno uno dei test 1, 2, 3 sopra indicati. Esempi di farmaci precursori che si possono utilizzare sono i seguenti.

Per gli antiinfiammatori/analgesici, si possono citare ad es. i seguenti:

antiinfiammatori: aceclofenac, acemetacin, acido acetilsalicilico, alclofenac, alminoprofen, amfenac, bendazac, bromoprofen, α -bisabolol, bromfenac, bromosaligenin, acido bucloxico, butibufen, carprofen, cinmetacin, clidanac, clopirac, diclofenac sodico, diflunisal, ditazol, acido enfenamico, etodolac, etofenamato, felbinac, fenbufen, acido fenclozico, fendifosal, fenoprofen, fentiazac, fepradinol, acido flufenamico, flunixin, flunoxaprofen, flurbiprofen, glucometacin, glicolsalicilato, ibuprofen, ibuproksam, indometacin, indoprofen, isofezolac, isoxepac, isoxicam, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam, loxoprofen, acido meclofenamico, acido mefenamico, meloxicam, mesalamina, acido metiazinico, mofezolac, naproxen,

acido niflumico, oxaceprol, oxaprozin, oxifenbutazone, parsal-mide, perisoxal, fenil acetilsalicilato, pirazolac, piroxicam, pirprofen, pranoprofen, acido protizinico, salacetamide, acido salicilamide O-acetico, acido salicilsolforico, salsalato, sulindac, suprofen, suxibuzone, tenoxicam, acido tiaprofenico, tiaramide, tinoridina, acido tolfenamico, tolmetin, tropesin, xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen, zomepirac, tomoxiprolo;

analgesici: acetaminophen, acetaminosalol, aminochlorthe-noxazin, acido acetilsalicilico 2-amino-4-picoline, acido ace-tilsalicilico, anileridina, benoxaprofen benzilmorfina, acido 5-bromosalicilico acetato, buctin, buprenorfina, butor-fanolo, capsaicina, cinchophen, ciramadol, clometacin, cloni-xin, codeina, desomorphine, dezocene, diidrocodeina, diidro-morfina, dimepheptanol, dipyrocetyl, eptazocine, ethoxazene, etilmorfina, eugenolo, floctafenina, fosfosal, glafenina, hydrocodone, hydromorphone, hydroxypethidine, ibufenac, p-lactophenetide, levorphanol, meptazinol, metazocine, meto-pon, morfina, nalbuphine, nicomorfina, norlevorphanol, normor-fina, oxycodone, oxymorfone, pentazocina, fenazocina, feno-coll, fenoperidine, fenilbutazone, fenilsalicilato, fenilrami-dol, salicin, salicilamide, tiорphan, tramadol, diacereina, actarit.

Per i farmaci dell'apparato respiratorio (broncodilatato-ri, espettoranti/mucolitici, antiasmatici/antiallergici anti-istaminici), si possono menzionare i seguenti:



broncodilatatori: acefillina, albuterolo, bambuterolo, bamifillina, bevonium methyl sulfate, bitolterolo, carbutero-
lo, clenbuterolo, clorprenalina, dioxethedrine, difillina,
efedrina, epinefrina, eprozinol, etafredine, ethylnorepi-
nephrine, etofillina, fenoterolo, flutoprium bromide, hexopre-
naline, ipratropium bromide, isoetharine, isoprotenerolo, ma-
buterolo, metaproterenolo, oxitropium bromide, pирbuterol,
procaterolo, protokylol, proxyphylline, reproterolo, rimitero-
lo, salmeterolo, soterenolo, terbutalina, acido 1-teobromoace-
tico, tiotropium bromide, tretoquinolo, tulobuterolo, zapri-
nast;

espettoranti/mucolitici: ambroxolo, bromexina, domiodol,
erdosteine, guaiacol, guaifenesina, glicerolo iodurato, leto-
steine, mesna, sobrenolo, stepronina, terpin, tiopronina;

antiasmatici/antiallergici antiistaminici: acrivastine,
alloclamide, amlexanox, cetirizine, clobenzepam, cromoglicato,
cromolyn, epinastine, fexofenadine, formoterol, istamina,
hydroxyzine, levocabastina, lodoxamide, mabuterolo, metron S,
montelukast, nedocromil, repirinast, seratrodast, suplatast
tosilato, terfenadine, tiaramide, urushiol, bromexina.

Per i farmaci cardiovascolari (ACE-inibitori, beta bloc-
anti, antitrombotici e vasodilatatori, antidiabetici e ipo-
glicemici), si possono menzionare i seguenti:

ACE-inibitori: alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosino-

pril, imidapril, [REDACTED]inopril, losartan, mavel [REDACTED]ril, naftopidil, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, trandolapril, urapidil;

beta bloccanti: acebutololo, alprenololo, amosulalolo, arotinololo, atenololo, betaxololo, bevantololo, bucumololo, bufetololo, bufuralolo, bunitrololo, bupranololo, butofilolo, carazololo, carteololo, carvedilolo, celiprololo, cetamololo, dilevalolo, epanololo, esmololo, indenololo, labetalolo, mepindololo, metipranololo, metoprololo, moprolololo, nadolololo, nadoxololo, nebivololo, nifenalolo, nipridalolo, oxprenololo, penbutololo, pindololo, practololo, pronetalolo, propranololo, sotalolo, sulfinalolo, talinololo, tertatololo, tilisololo, timololo, toliproloolo, xibenololo;

antitrombotici e vasodilatatori: acetorphan, acido acetilsalicilico, argatroban, bamethan, benfurodil emisuccinato, benziodarone, betahistine, brovincamine, bufeniode, citicolina, clobenfurol, clopidogrel, cyclandelate, dalteparin, dipradamolo, droprenilamine, enoxaparin, fendiline, ifenprodil, iloprost, indobufen, isbogrel, isoxsuprine, lamifiban, nadroparin, nicotinoil alcol, nylidrin, ozagrel, perhexiline, prenilamina, papaverolina, reviparin sale sodico, ridogrel, sultidil, tinofedrine, tinzaparin, triflusal, xanthinol niacinate;

antidiabetici: acarbose, carbutamide, glibornuride glybutiazol(e), miglitol, repaglinide, troglitazone, 1-butyl-3-

metanyl-urea, tolrestat, nicotinamide.

Per i farmaci antitumorali si possono menzionare i seguenti: ancitabina, anthramicina, azacitidina, azaserina, 6-azauridina, bicalutamide, carubicina, carzinophilin, chlorambucil, chlorozotocin, citarabina, daunorubicina, defosfamide, demecolcina, denopterina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, droloxifene, edatrexato, eflornithine, enocitabine, epirubicina, epitiostanol, etanidazole, etoposide, fenretinide, fludarabine, fluorouracile, gemcitabine, hexestrol, idarubicina, lonidamine, mannomustine, melphalan, menogaril, 6-mercaptopurina, methotrexate, mitobronitol, mitolactol, mitomycins, mitoxantrone, mopidamol, myco-phenolic acid, ninopterin, nogalamycin, paclitaxel, pentostatin, pirarubicin, piritrexim, plicamycin, acido podofillico, porfimer sodium, porfiromycin, propagermanium, puromycin, ranimustine, acido retinoico, roquinimex, streptonigrin, streptozocin, teniposide, acido tenuazonico, thiamiprime, tioguanina, tomudex, topotecan, trimetrexate, tubercidin, ubenimex, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, zorubicina.

Per i farmaci antiulcera si possono menzionare i seguenti: acido ϵ -acetamidocaproico, arbaprostil, cetraxate, cimetidina, ecabet, enprostil, esaprazole, irsogladine, misoprostol, omeprazole, ornoprostil, pantoprazole, plaunotol, rioprostil, rosaprostol, rotraxate, sofalcone, trimoprostil.

Tra i farmaci antiiperlipidemici (statine) si possono

menzionare i seguenti: atorvastatina, cilastatina, dermostatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, nystatina, pentostatina, pepstatina, privastatina sale sodico, simvastatina.

Tra i farmaci antibiotici/antivirali si possono menzionare i seguenti:

antibiotici: amdinocillina, amoxicillina, ampicillina, apalcillina, apicyclina, aspoxicillin, azidamfenicol, azidocillina, azlocillina, aztreonam, benzoylpas, acido benzil penicillinico, biapenem, bicozamycin, capreomycina, carbenicilina, carindacillina, carumonam, cefaclor, cefadroxil, cefamandole, cefatrizina, cefazedone, cefazolina, cefbuperazone, cefclidin, cefdinir, cefditoren, cefepime, cefetamet, cefixime, cefmenoxime, cefmetazole, cefminox, cefodizime, cefonicid, cefoperazone, ceforanide, cefotaxime, cefotetan, cefotiam, cefoxitin, cefozopran, cefpimizole, cefpiramide, cefpirome, cefprozil, cefroxadine, cefsulodin, ceftazidime, cefteram, ceftezole, ceftibuten, ceftiofur, ceftizoxime, ceftriaxone, cefuroxime, cefuzonam, cephacetrile sodium, cephalexin, cephaloglycin, cephaloridina, cephalosporin C, cephalothin, cephapirin sodium, cephradine, chloramphenicol, chlortetracyclina, cinoxacina, clavulanic acid, clometocillina, cloxacillina, cyclacillina, cycloserina, demeclocyclina, dicloxacillina, epicillina, fenbecillina, flomoxef, floxacillina, hetacillina, imipenem, lenampicillina, loracarbef, lymecycline, mafenide, meclocyclina, meropenem, metampicillina, methacyclina, methi-



cillina sale sodico, mezlocillina, minocyclina, moxalactam, mupirocin, myxin, negamycina, novobiocina, oxacillina, pamipenem, penicillina G sale di potassio, penicillina N, penicillina O, penicillina V, phenethicillina sale di potassio, pipacyclina, piperacillina, pirlimycin, porfiromycina, propicilina, quinacillina, ritipenem, rolitetracycline, sencyclina, sedecamycina, spectinomycina, sulbactam, sulbenicillina, temocillina, tetracyclina, ticarcillina, tigemonam, tubercidina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, enviomicina, eritromicina, josamicina, midecamicina, miocamicina, oleandomicina, rifabutina, rifamide, rifamicina, rifaximina, rokitamicina, spiramicina, troleandromicina, viomicina, virginiamicina;

antivirali: aciclovir, amantadina, cidofovir, cytarabina, didanosina, dideoxyadenosina, edoxudina, famciclovir, floxuridine, ganciclovir, idoxuridina, indanavir, kethoxal, lamivudine, MADU, penciclovir, podophyllotoxina, ribavirina, rimantadina, saquinavir, sorivudina, stavudina, trifluridina, valacyclovir, vidarabina, acido xenazoico, zalcitabina, zidovudina.

Tra gli inibitori del riassorbimento osseo (difosfonati) si possono citare i seguenti: acido alendronico, acido butedronico, acido etidronico, acido oxidronico, acido pamidronico, acido risedronico.

Tra i farmaci antidemenza si possono citare i seguenti: amiridina, lazabemide, mofegilina, salbeluzolo, oxiracetam,

ipidacrina, nebracetam, tacrina, velnacrina.

Le sostanze preferite sono le seguenti:

tra gli antiinfiammatori: acido acetilsalicilico, carprofen, diclofenac sodico, diflunisal, etodolac, acido flufenamico, flunixin, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, indoprofen, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam, loxoprofen, acido meclofenamico, acido mefenamico, meloxicam, mesalamina, naproxen, acido niflumico, piroxicam, salsalato, sulindac, suprofen, tenoxicam, acido tiaprofenico, acido tolfenamico, tolmetin, zomepirac, tomoxiprolo;

tra gli analgesici: acetaminophen, acido acetilsalicilico, benoxaprofen, buprenorfina, butorfanolo, capsaicina, diacereina, diidrocodenina, etilmorfina, eugenolo, fenilbutazone, meptazinol, morfina, nalbuphine, pentazocina, tiorphan, tramadol, actarit.

Tra i farmaci dell'apparato respiratorio (broncodilatatori, espettoranti/mucolitici, antiasmatici/antiallergici antiistaminici):

broncodilatatori: albuterolo, carbuterolo, clenbuterolo, difillina, etofillina, fenoterolo, ipratropium bromide, metaproterenolo, pirbuterol, salmeterolo, terbutalina, tiotropium bromide, zaprinast;

espettoranti/mucolitici: ambroxolo, bromexina, guaiacol, sofrerolo;

antiasmatici/antiallergici antiistaminici: cetirizine,

cromoglicato, istamina, levocabastina, lodoxamide, montelukast, terfenadine, bromexina.

Tra i farmaci cardiovascolari:

ACE-inibitori: captopril, enalapril, lisinopril, losartan, ramipril;

beta bloccanti: alprenololo, atenololo, bupranololo, labetalolo, metipranololo, metoprololo, pindololo, propranololo, timololo;

antitrombotici e vasodilatatori: acido acetilsalicilico, acitorphan, argatroban, clopidogrel, dalteparin, dipiridamolo, enoxaparin, iloprost, ozagrel, trifusal;

antidiabetici: tolrestat, nicotinamide.

Tra i farmaci antitumorali: antramicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, fluorouracile, methotrexate, vinblastina.

Tra i farmaci antiulcera: cimetidina, omeprazole, pantoprazole.

Tra i farmaci antiiperlipidemici: lovastatina, pravastatina sale sodico, simvastatina.

Tra i farmaci antibiotici/antivirali:

antibiotici: amoxicillina, ampicillina, aztreonam, biapenem, carbenecillin, cefaclor, cefadroxil, cefamandole, cefatrizina, cefoxitin, clavulanic acid, dicloxacillina, imipenem, mecloclcline, methacyclina, moxalactam, panipenem, sulbactam, azitromicina, eritromicina, josamicina, miocamicina, rifabutina

na, rifamide, rifamicina;

antivirali: aciclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir, ribavirin, vidarabine, zidovudine.

Tra gli inibitori del riassorbimento osseo: acido alendronico, acido etidronico, acido pamidronico.

Tra i farmaci antidemenza: oxiracetam, tacrina, velnacrina.

Le sostanze sopra indicate, precursori di A, vengono preparate secondo i metodi noti in letteratura. Si veda ad esempio nel "The Merck Index", 12^a ed. (1996), qui integralmente incorporato per riferimento. Quando disponibili, si possono impiegare i corrispondenti isomeri, compresi gli isomeri ottici.

Il tomoxiprolo viene ottenuto secondo il metodo descritto in EP 12.866.

I composti di formula (I) o (II) vengono preparati con metodi di sintesi qui sotto indicati.

La scelta delle reazioni per ciascun metodo dipende dai gruppi reattivi presenti nella molecola del farmaco precursore, nel composto precursore di B o B₁, il quale può essere, come sopra si è indicato, bivalente oppure monovalente, e nel composto precursore di C.

Le reazioni vengono effettuate con metodi ben noti nell'arte, che consentono di ottenere i legami tra farmaco precursore, il composto precursore di B o B₁ e il composto pre-



cursore di C come sopra definiti.

Qualora la funzione reattiva del farmaco precursore (ad es. -COOH, -OH) sia impegnata in un legame di tipo covalente, ad es. del tipo estere, ammide, etere, detta funzione può venire ripristinata con i metodi ben noti nell'arte.

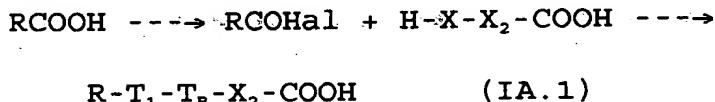
Si riportano qui di seguito alcuni schemi di sintesi per ottenere i composti dell'invenzione.

A) Sintesi dei composti di formula (I).

1. Sintesi del composto ottenuto per reazione tra il farmaco precursore ed il composto precursore di B.

1a. Se il farmaco ha formula generale R-COOH e il gruppo funzionale del composto precursore di B che si lega alla funzione carbossilica del farmaco ha formula XZ, essendo X come sopra definito e Z = H, le reazioni che si effettuano dipendono dalla natura del secondo gruppo reattivo presente nel composto precursore di B.

1a.1 Se il secondo gruppo reattivo presente nel composto precursore di B è un gruppo carbossilico, lo schema generale della sintesi prevede la formazione iniziale dell'alogenuro dell'acido R-COHal (Hal = Cl, Br) e la successiva reazione con il gruppo HX del composto precursore di B:



X_2 , T_1 , T_B essendo come sopra definiti.

Se nei due composti in reazione sono presenti altri grup-

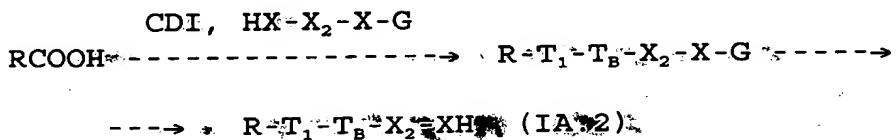
pi funzionali COOH e/o HX, essi devono venire protetti prima della reazione secondo i metodi noti nell'arte; ad esempio come descritto nel volume di Th. W. Greene: "Protective groups in organic synthesis", Harward University Press, 1980.

L'acilalogenuro RCOHal viene preparato secondo i metodi noti nell'arte, ad es. mediante tionil o ossalil cloruro, alogenuri di P^{III} o P^V in solventi inerti nelle condizioni di reazione, come ad es. toluene, cloroformio, DMF, ecc. In particolare, se il gruppo HX del composto precursore di B è NH₂, oppure OH o SH, il farmaco precursore di formula R-COOH viene prima convertito nel corrispondente acil alogenuro RCOHal, come sopra indicato, e poi fatto reagire con il gruppo HX del composto precursore di B in presenza di una base organica, come trietilammina, piridina, ecc., impiegando un solvente inerte nelle condizioni di reazione come toluene, tetraidrofurano, ecc., a una temperatura compresa tra 0°C e 25°C.

In alternativa alla sintesi precedente, il farmaco precursore di formula R-COOH può essere trattato con un agente attivante il carbossile scelto tra N,N'-carbonildiimidazolo (CDI), N-idrossibenzotriazolo e dicicloesilcarbodiimide in solvente come ad es. DMF, THF, cloroformio, ecc., a una temperatura compresa tra -5°C e 50°C e il composto ottenuto fatto reagire in situ con la funzio-

ne reattivo del composto precursore B per ottenere il composto di formula (IA.1).

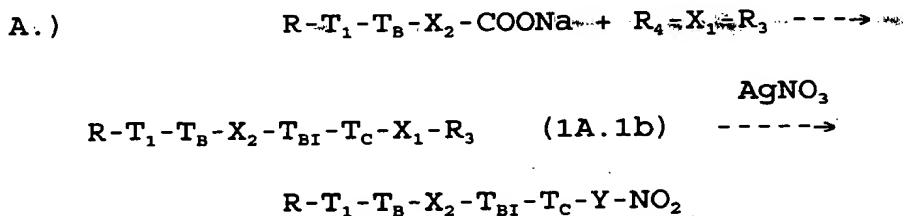
1a.2 Se il composto precursore di B contiene due gruppi funzionali XZ, uguali o diversi tra loro, essendo X come sopra definito e Z = H, il farmaco precursore avente formula R-COOH viene prima trattato con un agente attivante il carbossile, come sopra descritto in 1a.1, e poi con il composto precursore di B, dopo aver protetto uno dei due gruppi reattivi HX, ad es. per reazione con acetile oppure ter-butilossicarbonile, ripristinando la funzione iniziale alla fine della sintesi. Lo schema è il seguente:



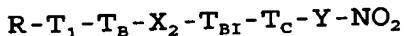
in cui X, T₁, T_B, X₂ sono come sopra definiti e G è un gruppo protettivo della funzione HX.

2. Sintesi del nitrossiderivato.

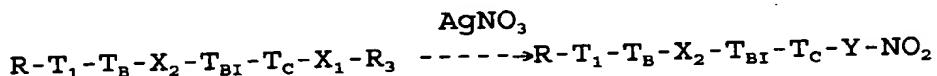
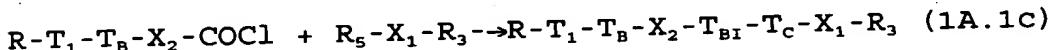
2a.1 Se il composto che si ottiene alla fine del precedente passaggio 1a. ha formula (IA.1), si può convertire l'acido nel corrispondente sale sodico e seguire poi metodi noti nell'arte per preparare il composto finale, ad esempio secondo uno degli schemi di sintesi seguenti:



in cui T_1 , T_B , X_2 , T_{BI} , T_c sono come sopra definiti, R_4 è scelto tra Cl, Br, Y è come sopra definito, X_1 è il radicale Y privo dell'atomo di ossigeno, R_3 è Cl, Br, Iodio, OH. Se R_3 = OH il composto di formula (1A.1b) viene sottoposto ad alogenazione, ad es. con PBr_3 , PCl_5 , $SOCl_2$, PPh_3 + I_2 , e poi fatto reagire con $AgNO_3$, in solvente organico come acetonitrile, tetraidrofuran. Se R_3 è Cl, Br, Iodio, il composto di formula (1A.1b) viene fatto reagire direttamente con $AgNO_3$, come sopra indicato.



C.)



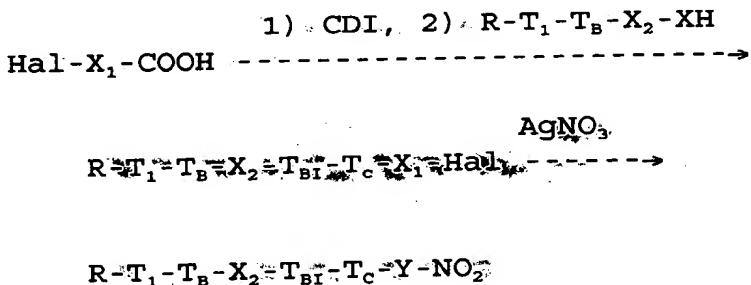
in cui R_5 = OH oppure NHR_{1c} , essendo R_{1c} , R_3 e gli altri simboli come sopra definiti.

Le reazioni sopra illustrate sono ben note nell'arte. Si vedano ad es. le domande di brevetto a nome della Richiedente WO 94/12463, WO 95/09831 e WO 95/30641.

Se X_1 è un alchile lineare C_4 , si fa reagire il corrispondente acido $R-T_1-T_B-X_2-COOH$ con trifenilfosfina in presenza di un agente alogenante come CBr_4 oppure N-bromosuccinimide in tetraidrofuran ottenendo il composto (1A.1c) in cui R_3 = Br.



2a.2 Se il composto ottenuto alla fine del passaggio precedente 1a. ha formula (IA.2), il nitrossiderivato corrispondente viene ottenuto trattando un acido alogeno-carbossilico di formula $\text{Hal}-\text{X}_1-\text{COOH}$, essendo X_1 come sopra definito, dapprima con un agente attivante il carbossile come descritto in 1a.1, e poi con il composto di formula (IA.2), ottenendo un alogeno derivato, che viene isolato e poi sciolto in solvente organico, (rif. paragrafo 2a.1), e trattato con nitrato d'argento. Lo schema di reazione complessivo è il seguente:



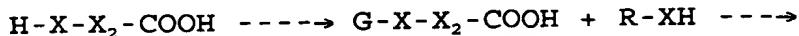
in cui T_1 , T_B , X_2 , T_B , T_C , Y sono come sopra definiti.

In alternativa, si può usare l'alogenuro $\text{Hal}-\text{X}_1-\text{COCl}$ in cui Hal è preferibilmente bromo, che viene fatto reagire con il composto di formula (IA.2).

1b. Se il precursore del farmaco ha la funzione reattiva HX , in cui X è come sopra definito, invece di un gruppo carbossilico, i due gruppi funzionali presenti sul composto precursore di B possono essere i seguenti:

1b.1 Un gruppo carbossilico, che reagisce con la funzione HX del precursore del farmaco, ed un gruppo HX , essendo quest'ultimo gruppo reattivo del composto precursore di B

uguale o diverso dal gruppo funzionale del precursore del farmaco. La formula del composto precursore di B è del tipo H-X-X₂-COOH, in cui X e X₂ sono come sopra definiti. La funzione H-X- del composto precursore di B viene protetta secondo i metodi noti nell'arte e il carbossile viene fatto reagire, come sopra indicato, secondo il seguente schema:



Alla fine della reazione si ripristina la funzione HX del composto precursore di B.

1b.2 Se il composto precursore di B contiene due gruppi carbossilici, viene trattato con una quantità equimolare di un agente attivante il carbossile nelle condizioni in precedenza descritte in 1a.1, e poi fatto reagire con la funzione reattiva HX della molecola del precursore del farmaco. Eventuali altre funzioni reattive di tipo HX presenti nei due composti devono essere protette come in precedenza indicato. Si ottiene alla fine un composto di formula R-T₁-T_B-X₂-COOH (1B.2).

2b. Sintesi del nitrossiderivato

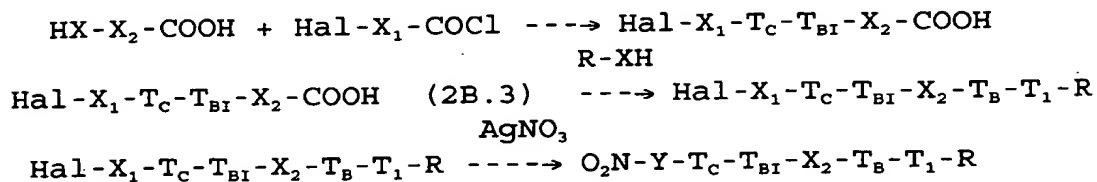
2b.1 Per ottenere il nitrossiderivato finale partendo dal composto di formula R-T₁-T_B-X₂-X-H (1B.1), ottenuto alla fine della sintesi descritta in 1b.1, si fa reagire il composto (1B.1) con un alogenoacido di formula Hal-X₁-COOH che

sia stato trattato come descritto in precedenza nel paragrafo 1a.1, oppure con il corrispondente cloruro dell'alogenoacido. Il composto risultante viene sciolto in solvente organico, ad es. acetonitrile o tetraidrofuran, e si fa reagire con nitrato di argento.

2b.2 Per ottenere il nitrossiderivato finale partendo dal composto di formula $R-T_1-T_2-X_2-COOH$ (1B.2), ottenuto alla fine della sintesi descritta in 1b.2, si trasforma l'acido nel corrispondente sale sodico, si fa reagire con un composto $R_4-X_1-R_3$, in precedenza definito nella schema di reazione A. del paragrafo 2a.1, ottenendo secondo il medesimo procedimento ivi indicato il nitrossiderivato finale. In alternativa, se X_1 è un alchile lineare C_4 , si fa reagire l'acido (1B.2) con trifenilfosfina in presenza di un agente alogemante come CBr_4 o N-bromosuccinimide in tetraidrofuran e il composto risultante sciolto in solvente organico ad es. acetonitrile, tetraidrofuran, viene fatto reagire con argento nitrato.

2b.3 In alternativa al procedimento di sintesi secondo 1b.1 e 2b.1, è possibile far reagire in un primo passaggio la funzione HX^- del composto precursore di B $HX-X_2-COOH$ con il cloruro acilico di un alogenoacido di formula $Hal-X_1-COCl$, in cui Hal è preferibilmente Br, e successivamente la funzione carbossilica del composto così ottenuto, con il precursore del farmaco $R-HX$. Nel terzo ed

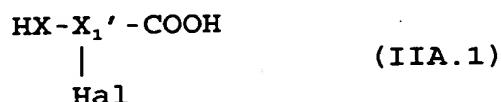
ultimo passaggio il gruppo -Hal viene sostituito con $-ONO_2$ secondo il procedimento descritto in 2b.1. Lo schema di reazione è il seguente:



in cui T_c , T_{B_1} , T_B , T_1 , X_2 , X_1 , Y sono come sopra definiti.
 Nel precedente schema la nitrazione può essere in alternativa effettuata sul composto acido di formula (2B.3).

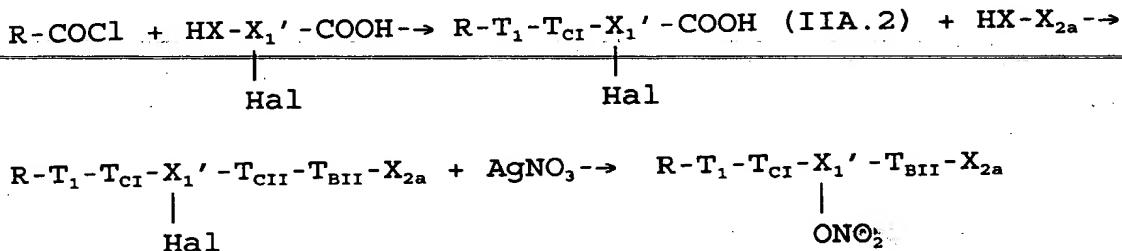
B) Sintesi dei composti di formula (II).

- 1a. Se il precursore del farmaco è di formula R-COOH e il composto precursore di B₁ contiene un solo gruppo funzionale reattivo di formula XH, essendo X come sopra definito, R-COOH viene inizialmente convertito nel corrispondente acil-alogenuro, oppure trattato con un agente attivante il carbossile come descritto in 1a.1, e poi fatto reagire con la funzione HX di un composto alogeno-acido, detta funzione essendo uguale o diversa da quella presente sul composto precursore di B₁, detto alogeno-acido avente formula:



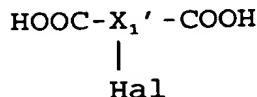
in cui X_1' é Y' come sopra definito senza l'atomo di ossigeno attraverso il quale é legato il gruppo $-NO_2$. X e Hal sono come sopra definiti.

Il composto (IIA.1) può venire ottenuto con i metodi noti nell'arte. Ad es. quando X = NH si può ottenere dal corrispondente idrossi-aminoacido, proteggendo il gruppo amminico tramite il corrispondente ter-butilossicarbonil derivato e trasformando la funzione ossidrilica in gruppo alogeno come descritto per l'alogenazione del composto (IA.1b) in 2a.1. La funzione carbossilica libera del composto risultante dalla reazione con la molecola del precursore del farmaco viene fatta reagire con la funzione presente nella molecola del composto precursore di B₁, come in precedenza illustrato in 1a.1 per la reazione tra l'acido R-COOH ed il composto precursore di B₁. Nel passaggio finale l'atomo di alogeno (Hal) presente sul radicale X₁' viene sostituito con un gruppo ONO₂ aggiungendo AgNO₃ a una soluzione organica del composto. Lo schema di reazione è il seguente, esemplificato partendo dall'alogenuro dell'acido RCOCl:

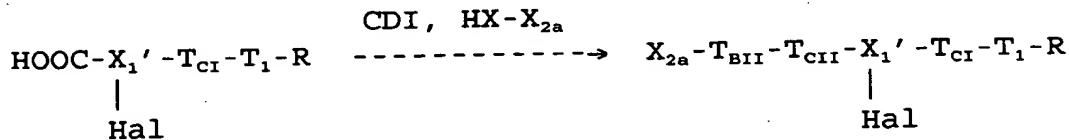
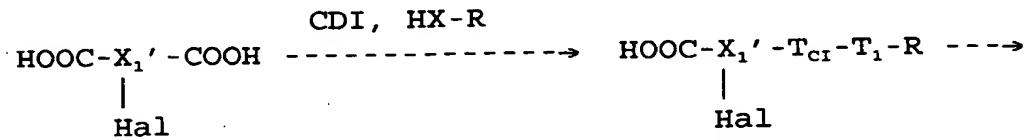


- 1b. Se il precursore del farmaco ed il composto precursore di B₁ contengono ciascuno un gruppo reattivo di formula generale XH, essendo i due gruppi in ciascuna delle due molecole uguali o diversi tra di loro, in cui X è come

sopra definita la sintesi viene realizzata partendo da un composto alogenodiacido di formula



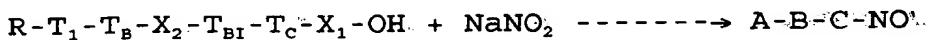
essendo X_1' come sopra definito, detto composto essendo preparato dal corrispondente idrossi-diacido come descritto per l'alogenazione del composto (1A.1b) in 2a.1. Il composto alogenodiacido viene trattato con una quantità equimolare di un agente attivante il carbossile, nelle condizioni in precedenza descritte in 1a.1., e si fa poi reagire con la funzione reattiva della molecola del precursore del farmaco. Nel successivo passaggio la seconda funzione carbossilica viene trattata con un agente attivante, come in precedenza fatto per la prima, e fatta reagire con il composto precursore di B_1 secondo il seguente schema:



L'atomo di alogeno viene poi sostituito con il gruppo ONO_2 , come sopra si è indicato.

3. Sintesi dei nitroso ($s = 1$) derivati di formula (I).
- 3a.1 Il composto di formula (1A.1b) in cui $R_3 = \text{OH}$ viene fatto

reagire con sodio nitrito in un solvente costituito da una miscela di acqua con tetraidrofurano in presenza di acido cloridrico. La reazione è ampiamente illustrata nell'arte nota. Lo schema generale è il seguente:



3a.2 Se il composto ottenuto alla fine del passaggio A in 1a.2 ha formula (IA.2) il nitroso derivato corrispondente viene ottenuto trattando un idrossi-acido di formula HO-X₁-COOH essendo X₁ come sopra definito, dapprima con un agente attivante il carbossile, come descritto in 1a.1, poi fatto reagire con 1A.2 e il prodotto risultante con sodio nitrito come descritto in 3a.1.

3b.1 Per ottenere il nitroso derivato partendo dal composto di formula R-T₁-T_B-X₂-XH (1B.1) ottenuto alla fine della sintesi descritta in 1b.1, si fa reagire il composto (1B.1) con un idrossiacido come descritto in 3a.2.

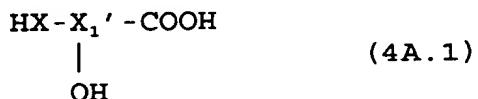
3b.2 Per ottenere il nitroso derivato dal composto di formula

R-T₁-T_B-X₂-COOH (1B.2) ottenuto alla fine della sintesi descritta in 1b.2, si trasforma l'acido nel sale sodico e si fa reagire con un composto Hal-X₁-OH, come in precedenza descritto, e l'alcool ottenuto si tratta come descritto in 3a.1.

4) Sintesi dei nitroso derivati di formula (II).

4a.1 Se il farmaco è di formula R-COOH e il composto precurso-re di B₁ contiene un solo gruppo funzionale reattivo di

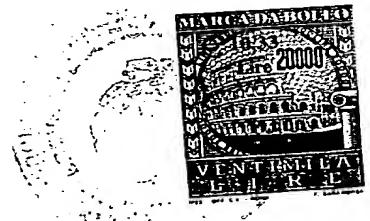
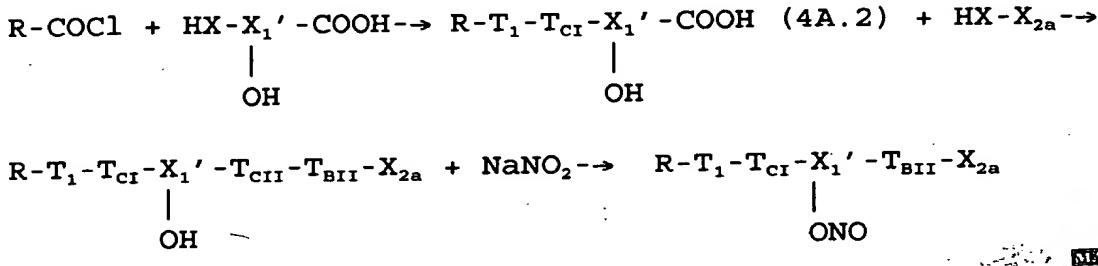
formula XH , essendo X come sopra definito, $R-COOH$ viene inizialmente convertito nel corrispondente acil-alogenuro, oppure trattato con un agente attivante il carbossile come descritto in 1a.1, e poi fatto reagire con la funzione HX di un composto idrossi-acido, detta funzione essendo uguale o diversa da quella presente sul composto precursore di B_1 , detto idrossi-acido avente formula:



in cui X_1' é Y' come sopra definito senza l'atomo di ossigeno attraverso il quale é legato il gruppo -NO, X é come sopra definito.

La funzione carbossilica libera del composto risultante dalla reazione con la molecola del farmaco viene fatta reagire con la funzione presente nella molecola del composto precursore di B₁, come in precedenza illustrato in 1a.1 per la reazione tra l'acido R-COOH ed il composto precursore di B. Nel passaggio finale l'alcool viene trasformato nel nitroso-derivato come descritto in 3a.1.

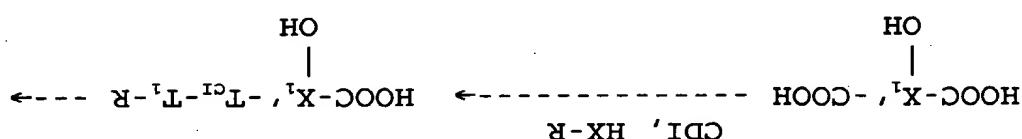
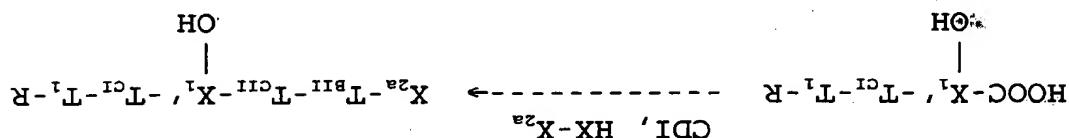
Lo schema di reazione è il seguente, esemplificato partendo dell'alogenuro dell'acido RCOCl :



I composti oggetto della presente invenzione sono formu-

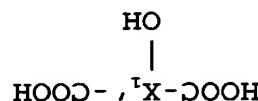
la 3a.1.

Il composto ottenuto viene fatto reagire come descritto



sore di B, secondo il seguente schema:

to per la prima, e fatta reazione il composto precursore trattata con un agente attivante, come in precedenza fatto per passaggio alla seconda reazione carbossilica viene funzione reattiva della molecola del farmaco. Nel successo cedenza descritte in 1a.1., e si fa, poi, reagire con la agente attivante il carbosilile, nelle condizioni in precedenza descritte in 1a.1., e si fa, poi, reagire con la diacido viene trattato con una quantita' equimolare di un essendo X_1^{\prime} , come sopra definito, detto composto idrossi-



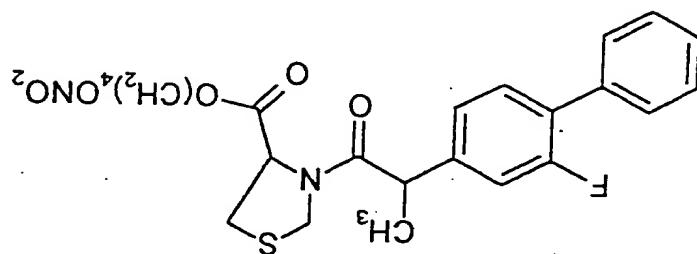
dato da formula

sinistri viene realizzata partendo da un composto idrossi- o diversi tra di loro, in cui X è come sopra definito, la senso i due gruppi in ciascuna delle due molecole uguali ciascuno un gruppo reattivo a formula generale XH , es- ab. se il farmaco ed il composto precursore di B, contenendo

SAMA PATENTS

acido (I) -4-tiazolidin carbossilico (formula PIV)
partendo dal fluoriprofene (formula IX) e il precursore di B è

(NCX 2002)



Flurbiprofene), composto NCX 2002

bil tiazolidin-4-carbossilico 4-(nitroso)-butyl ester (NO₂-C(=O)-CH₂-CH₂-CH₂-C(=O)-O(CH₂)₄-ONO₂)

Sintesi dell'acido 3-[2-fluoro-a-metil-(1,1-bifenil)-4-acet-

ESEMPIO 1

della.

venzione e non devono essere sintesi come limitative della medesima.

GLI esempi che seguono hanno lo scopo di illustrare l'in-

nello "Physical and Desk reference".

re si possono trovare nelle pubblicazioni del ramo, come ad es-

macci preussori, o eventualmente inferiori. Le dosi giornaliere-

Le dosi giornaliere somministrabili sono quelle dei far-
usata del corrispondente farmaco precursore.

formulazioni è la medesima, o inferiore, rispetto a quella
La quantità su base molarie del principio attivo in queste

volumi "Remington's Pharmaceutical Sciences" 15^a ed.

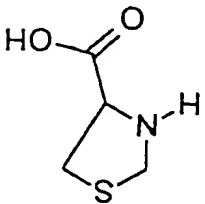
ramo, unitamente agli usuali eccezionali, si veda ad es. il
parenterale, orale e topico secondo le tecniche ben note nel
lati nelle corrispondenti composizioni farmaceutiche per uso

(2H, m), 5,06 (1H, m), 4,63 (1H, d), 4,42 (1H, d), 4,14
¹H-NMR (CDCl₃): 7,74-7,62 (4H, m), 7,35 (2H, t), 7,18-7,13
 teso. nella forma di un solido bianco avente p.f. 142-147°C.
 con etile acetato/n-essano si ottengono 9,4 g del prodotto at-
 sodio e si evapora a pressione ridotta. Per cristallizzazione
 poi con acqua. Si anidrifica la fase organica con solfato di
 etile acetato e si lava la fase organica prima con HCl 2 N,
 HCl 4 N, si concentra sotto vuoto, si riprende il residuo con
 acetone (50 ml) raffreddata a 0°C. Dopo 2 ore si additica con
 (5,44 g, 41 mmoli) e trietilammmina (14,9 ml, 106 mmoli) in
 agitazione a una soluzione di acido 4-tiazolidinacarbossilico
 tenuto vaporescito in acetone (50 ml) e la soluzione viene
 soluzionata vaporevata a pressione ridotta. Il residuo ot-
 ro (3,52 ml, 82 mmoli). Dopo 2 ore a temperatura ambiente, la
 formamide (10 ml) raffreddata a 0°C, si agita ossalilcloruro
 4-acetico (10 g, 41 mmoli) in toluene (100 ml) e N,N-dimetil-
 A una soluzione di acido 2-fluoro-a-metil-(1,1-bifenil)-4-

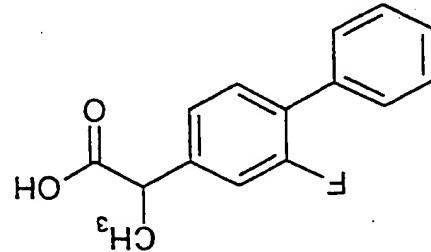
acetil tiazolidin-4-carbossilico

a) Sintesi dell'acido 3-[2-fluoro-a-metil-(1,1-bifenil)-4-

(PIV)



(EX)



¹H-NMR (CDCl₃): 7,56-7,09 (8H, m), 5,77 (1H, dd, J=4,67 Hz).

biossillico 4-(nitrossi)butil ester nella forma di un olio.
 3-[2-fluoro-a-metil-(1,1-bifenil)-4-acetil]triazolidin-4-carbo-

con n-esano/etile acetato 7/3. Si ottengono 0,84 g dell'acido
 viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo
 pure la soluzione a pressione ridotta. Il residuo ottenuto
 lucce. Si allontana per filtrazione il sale formatosi se si eva-
 reazione viene scaldata per 4 ore al riflusso al riparo dalla
 aggregazione argenteo nitratato (1,07 g, 6,3 mmoli). La miscela di
 dente passaggio (2,6 g, 5,26 mmoli) in acetomitrile (20 ml) si
 A una soluzione dello esterato ottenuto alla fine del prece-

acetil]triazolidin-4-carbossilico 4-(nitrossi)butil ester
 c) Sintesi dello acido 3-[2-fluoro-a-metil-(1,1-bifenil)-4-

gono 2,25 g dello esterato n-esano/etile acetato 8/2. Si ottene-
 gel di silice eluendo con n-esano/etile acetato 8/2. Si ottene-
 ridotta. Si purifica il grezzo ottenuto per cromatografia su
 biente. Si allontana il solvente per evaporazione a pressione
 viene lasciata sotto agitazione per 24 ore a temperatura am-
 muro di carbonio (17,4 g, 52,49 mmoli). La miscela di reazione
 aggregazione trifenilfosfina (13,76 g, 52,49 mmoli) e tetraabro-
 saggiato a) (9,43 g, 26,24 mmoli) in tetrachloruro (150 ml) si
 A una soluzione dello acido ottenuto nel precedente pas-

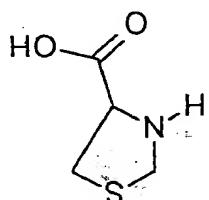
acetil]triazolidin-4-carbossilico 4-(bromoaceto) ester
 b) Sintesi dello acido 3-[2-fluoro-a-metil-(1,1-bifenil)-4-

(1H, q), 3,13 (2H, m), 1,53 (3H, d).

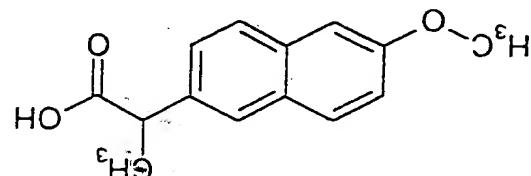
tenuto vapore sciolto in acetone (50 ml) e la soluzione vapore
soluzione vapore evaporata a pressione ridotta. Il residuo ot-
(2,92 ml, 34,06 mmol). Dopo 2 ore a temperatura ambiente, la
mamide (0,3 ml) raffreddata a 0°C, si aggiunge ossalilchloruro
tico (4,02 g, 17,5 mmol) in toluene (30 ml) e N,N-dimetilform-
A una soluzione di acido 6-metossi-a-metil-2-naftalenace-
tiazolidin-4-carbossilico

a) Sintesi della acido 3-(6-metossi-a-metil-2-naftalenacetil)

(PIV)

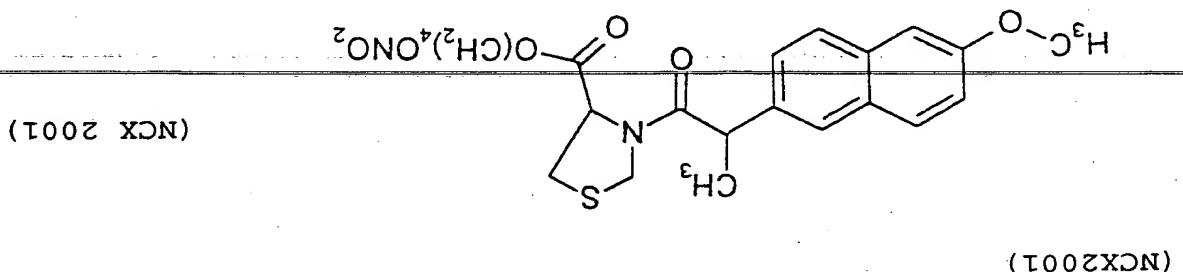


(VI)



do (L)-4-tiazolidin-carboxylic acid (formula PIV)

partendo da naproxene (formula VI) e il precurzore di B è aci-



zolidin-4-carbossilico 4-(nitroso)butyl ester (NO-Naproxene)

Sintesi della acido 3-(6-metossi-a-metil-2-naftalenacetil) tia-

ESEMPPIO 2

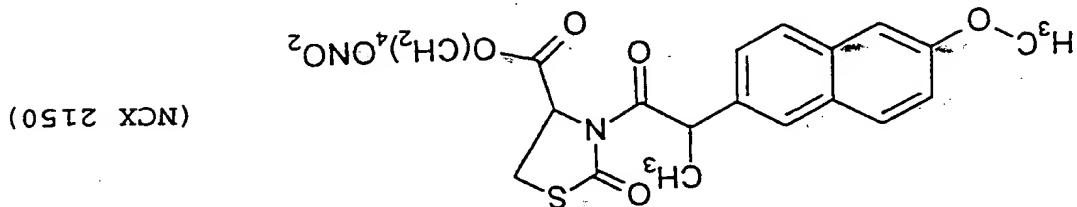
(2H, m), 1,74-1,70 (4H, m), 1,52 (3H, d).

(2H, d), 4,51 (2H, t), 4,24 (2H, t), 4,15 (1H, q), 3,30-3,17

2,25 g dell', estere nella forma di un olio.
 Si liquefica eluendo con n-essano/etile acetato 7/3. Si ottengono
 si alcoolata solvibile per evaporazione a pressione ridotta.
 lasciata sotto agitazione per 24 ore a temperatura ambiente.
 ad carbonio (7,66 g, 23,2 mmoli). La miscela di reazione viene
 giungono trifenilfosfina (6,07 g, 23,1 mmoli) e tetra bromuro
 saggio a) (4 g, 11,6 mmoli) in tetraidrofurano (50 ml) si ag-
 A una soluzione dell'acido ottenuto nel precedente pas-
 tazzo lidin-4-carbossilico 4-(bromoaceto) estere
 b) Sintesi dell'acido 3-(6-metossi-a-metil-2-nafthalenacetile)
 (3H, s), 3,30-3,23 (2H, m), 1,53 (3H, d).
 (2H, m), 5,14 (1H, m), 4,80-4,61 (2H, m), 4,07 (1H, q), 3,91
¹H-NMR (CDCl₃): 7,75-7,66 (3H, m), 7,34 (1H, d), 7,14-7,11
 P.t. 165-168°C.

aggiunta a una soluzione di acido 4-tiazolidinacarbosilico (2,33 g, 17,5 mmoli) e trietilammmina (6,34 ml, 45,5 mmoli) in acetone (50 ml) raffreddata a 0°C. Dopo 2 ore si acidifica con HCl 4 N, si concentra sotto vuoto, si riprende il residuo con etile acetato e si lava la fase organica prima con HCl 2 N, poi con acqua. Si anidrifica la fase organica con soffato di sodio e si evapora a pressione ridotta. Si ottengono 4,43 g del prodotto atteso nella forma di un solido bianco avente

partendo da naproxene (formula VI) è il precursole di B è acido.



(NCX 2150)

Sintesi dell'acido 3-(6-metossi-a-metil-2-naphthalenacetil)-(R)-2-oxotiazolidin-4-carbossilico 4-(nitroso) butile estere

ESEMPPIO 3

(3H, d).

¹H-NMR (CDCl₃): 7,66 (3H, m), 7,38 (1H, m), 7,15 (2H, m), 5,06 (1H, dd), 4,66 (2H, t), 4,51 (2H, t), 4,25 (2H, t), 3,98 (1H, q), 3,92 (3H, s), 3,13 (2H, d), 1,84 (4H, m), 1,53 (1H, d).

CO 4-(nitroso) butile estere nella forma di un olio.
3-(6-metossi-a-metil-2-naphthalenacetil) tiazolidin-4-carbossilico con n-esano/etile acetato 7/3. Si ottengono 0,99 g dell'acido viline purificato per cromatografia su gel di silice eluendo

pora la soluzione a pressione ridotta. Il residuo ottenuto lucce. Si allontana per filtrazione il sale formatosi e si evapora viline scaldata per 5 ore al riflusso al riparo dalla aggregazione argenteo nitrato (0,85 g, 5 mmoli). La miscela di reagenti passaggio (2 g, 4,16 mmoli) in acetoniitrile (20 ml) si

tiazolidin-4-carbossilico 4-(nitroso) butile estere
c). Sintesi dell'acido 3-(6-metossi-a-metil-2-naphthalenacetil)

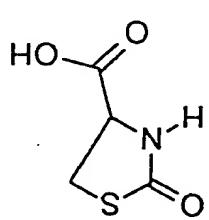
atteso nella forma di un solido amorfico.

etilene cloruro/metano 95/5. Si ottengono 6,79 g del prodotto purificato per chromatografia su gel di silice eluendo con metanolo evaporata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto viene poi evaporata a pressione ridotta. La fase organica viene anidritificata con soda solfato e acqua. La miscela di reazione si lava con HCl 5%, poi con per 24 ore. La miscela di reazione si lava con HCl 5%, poi con (50 ml) raffreddata a -10°C. Si lascia a temperatura ambiente (50 ml), tranne la prima (7,69 ml, 55,2 mmoli) in tetraidrofurano (4,07 g, 27,6 mmoli), 4-dimethylaminoipriderina (0,84 g, 6,9 mmol). Una miscela costituita da acido 2-oxotiazolidin-4-carbossilico una miscela costituita da acido 2-oxotiazolidin-4-carbossilico solido ottenuto sciolto in tetraidrofurano (50 ml) si aggiunge solido ottenuto a pressione ridotta. Alla soluzione del reagente (5,23 ml, 61 mmoli). Dopo 2 ore a temperatura ambiente si evapora la soluzione a pressione ridotta. N,N-dimethylformamide (10 ml) raffreddata a 0°C, si aggiunge ossalilcloruro (7,0 g, 30,4 mmoli) in toluene (100 ml) e N,N-dimethylfor-

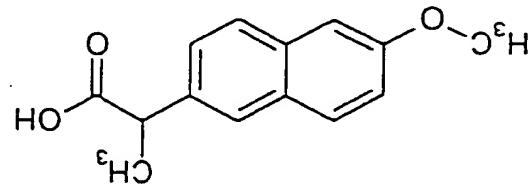
A una soluzione di acido 6-metossi-a-metil-2-nafthalenacetico (R)-2-oxotiazolidin-4-carbossilico

a) sintesi dell'acido 3-(6-metossi-a-metil-2-nafthalenacetile) -

(PV)



(VI)



do (I)-2-oxo-4-tiazolidin carbossilico (formula PV)

SANT'AMBROGIO

c) sintesi dell'acido 3-(6-metossi-a-metil-2-nattalenacetil)-
 (R)-2-oxotiazolidin-4-carbossilico 4-(nitrobutil)-ester
 A una soluzione dell'estere ottenuto alla fine del prece-
 dente passaggio (1,7 g, 3,44 mmoli) in acetoniitrile (20 ml) si
 aggiunge argento nitrito (0,82 g, 4,81 mmoli). La miscela
 reazione viene scaldata per 6 ore al risciacquo al riparo dalla
 luce. Si allontana per filtrazione il sale formato e si eva-
 pora la soluzione a pressione ridotta. Il residuo ottenuto
 viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo
 con n-esano/etile acetato 7/3. Si ottengono 0,77 g di acido
 3-(6-metossi-a-metil-2-nattalenacetil)-(R)-2-oxotiazolidin-4-
 carbosillico 4-(nitrossi) butil estere nella forma di un olio.

tizzi) - (R)-2-oxotiazolidin-4-carbossilico 4-(bromoaceto-

A una soluzione di acido 3-(6-metossi-a-metil-2-naftale-

nacetil) - (R)-2-oxotiazolidin-4-carbossilico (6,79 g, 18,9 mmol)

11) in etanolo (100 mL) si aggiunge trifenilfosfina

(9,91 g, 37,8 mmol) e tetrabromuro di carbonio (12,53 g,

37,8 mmol). La miscela di reazione viene lasciata sotto agi-

tazione per 16 ore a temperatura ambiente, quindi si allontana

il solvente per evaporazione a pressione ridotta. Si purifica

il grezzo ottenuto per cromatografia su gel di silice eluendo

con n-essano/etile acetato 7/3. Si ottengono 1,83 g dell'estere

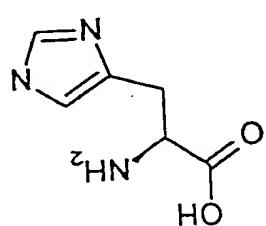
SAMA PATENTS

(1,57 g, 10,13 mmoli) e si lascia sotto agitazione a temperatura.
Dopo 10 minuti la soluzione si tratta con (L) istidina
agitazione 1,1'-carbonildiamidazolo (1,69 g, 10,13 mmoli).
triacidofurano (50 ml) raffreddata a 0°C, si aggiunge sotto
A una soluzione di diclorofenac (3 g, 10,13 mmoli) in te-

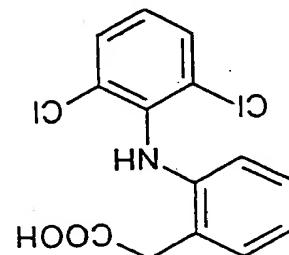
si] (L)-istidina

a) sintesi di [2-[(2,6-diclorofenil)ammido]benzenacetiloso-

(PII)

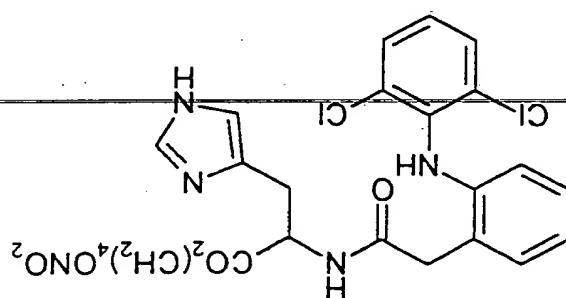


(XXXIX)



(L)-istidina di formula (PII):

diclorofenac di formula (XXXIX) e il composto precursore di B è
in cui il farmaco precursore del composto dell'invenzione è



(L)-istidina 4-(nitroosso)butil ester

sintesi di [2-[(2,6-diclorofenil)ammido]benzenacetiloso] -

ESEMPPIO 4

(2H, m), 5,28 (1H, dd), 4,12-3,91 (5H, m), 3,90 (3H, s), 3,63
(1H, dd), 3,33 (1H, dd), 1,55 (3H, d), 1,30-1,23 (4H, m).

10,56 mmol₁). La miscela di reazione si scalda a riflusso per 1h acetone-trile (30 mL) si aggiunge argento nitroato (1,79 g, certilossi) (L)-istidina 4-bromobutile estere (3 g, 5,28 mmol₁) A una soluzione di [2-[(2,6-diclorofenil)ammonio]benzenea-

si] (L)-istidina 4-nitroossibutile estere

c) Sintesi di [2-[(2,6-diclorofenil)ammonio]benzenacetili] monio]benzenacetili (L)-istidina 4-bromobutile estere.
no/etile acetato 1/1. Si ottiene (S)-[2-[(2,6-diclorofenil)ammofenica per cromatografia su gel di silice eluendo con n-essante per evaporazione a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto si te sotto agitazione per 24 ore, quindi si allontana il solvente (100 mL) sotto agitazione si lascia a temperatura ambiente. 9,34,62 mmol₁). La miscela di reazione si lascia a temperatura ambiente (2,62 mmol₁) e tetraammuro di carbonio (11,48 g, 34,62 g, 34,62 mmol₁) certilossi (L)-istidina (5 g, 11,54 mmol₁) in tetraidrofuranio A una soluzione di [2-[(2,6-diclorofenil)ammonio]benzenea-

si] (L)-istidina 4-bromobutile estere

b) Sintesi di [2-[(2,6-diclorofenil)ammonio]benzenacetili] diclorofenil)ammonio]benzenacetili (L)-istidina.
gel di silice, eluendo con etile acetato. Si ottiene [2-[(2,6-siduo ottenuto viene purificato per cromatografia su colonna di anidritica con sodio solfato e si evapora sotto vuoto. Il re-
tRNA successione con HCl 1% e con acqua. La fase organica si tratta sotto vuoto, ripresa con metilene cloruro, e poi lavata turba ambiente per 4 ore. La miscela di reazione viene concentri-

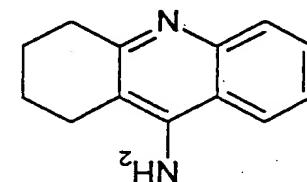
agitazione N,N-dicloroessilcarbodiamide (4,2 g, 20,35 mmoli). Dopo 30 minuti è 4-dimetilammoniopiridina (100 mg, 0,8 mmoli). Dopo 30 minuti in cloroformio (30 ml), raffreddata a 0°C si aggiungono sotto A una soluzione di anidride succinica (2 g, 19,98 mmoli)

a) Sintesi di acido succinico 4-clorobutiil monosterile

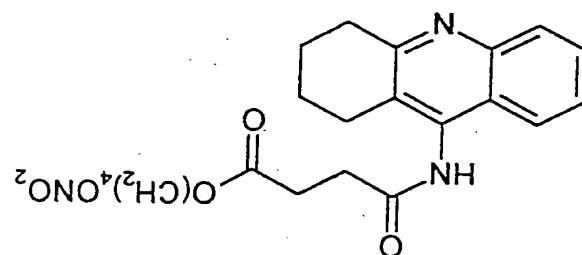
(RI)



(XXXV)



te B è acido succinico di formula (RI):
tacrina di formula (XXXV) è il composto precurzore del pontan-
tin cui il farmaco precurzore del composto della tinenzione è



1,2,3,4-Tetraidroacridina

Sintesi di: 5-[(4-oxo-(4-nitrosoisobutilosso)butanilo]ammonio -

ESEMPIO 5

si] (L)-isotidina 4-nitrosoisobutilosse. Resa 35%.
1/1. Si ottiene [2-[(2,6-diclorofenil)ammonio]benzenacetilos-
cola una di gel di silice eluendo con n-esano/etile acetato
ridotta. Il residuo ottenuto si purifica per cromatografia su
sale che si è formato e si evapora la soluzione a pressione
6 ore al riparo dalla luce, si allontana per filtrazione il

triaidroacridina.

ne 5-[(4-Oxo-(4-chlorobutyl)butanoil] amminio]-1,2,3,4-tetra-

di silice eluendo con metilene cloruro/metanolo 8/2. Si ottiene-

sione ridotta. Il grezzo si purifica per cromatografia su gel

lamoia, si anidrifica con sodio solfato e si evapora a pres-

si estrae con etile acetato. La fase organica si lava con sa-

peratura ambiente per 24 ore, quindi si acidifica con HCl 5% e

na (2 g, 10,08 mmoli). La miscela di reazione si lascia a tem-

po (100 mg, 0,8 mmoli). Dopo 5 minuti si aggiunge taccia-

silicaborditrimide (2,9 g, 10,66 mmoli) e addometilaminopiridi-

freddata a 0°C. Si aggiunge onto sotto agitazione N,N-dicloro-

re (2,9 g, 10,02 mmoli) in N,N-dimetilformamide (30 ml), raf-

A una soluzione di acido succinico 4-chlorobutyl monoestere-

1,2,3,4-tetraidroacridina

b) sintesi di 5-[(4-Oxo-(4-chlorobutyl)butanoil] amminio]-

acido succinico 4-chlorobutyl monoestere.

lice eluendo con metilene cloruro/metanolo 8/2. Si ottiene

grezzo si purifica per cromatografia su colonna di gel di si-

drifica con sodio solfato e si evapora a pressione ridotta. Il

etile acetato. La fase organica si lava con salamoia, si ani-

agitazione, quindi si acidifica con HCl 5% e si estrae con

di reazione si lascia a temperatura ambiente per 7 ore sotto

si aggiunge 4-chlorobutanoil (2,1 g, 19,35 mmoli). La miscela

SAMA / PATERNS

Il composto viene sintetizzato seguendo la procedura di

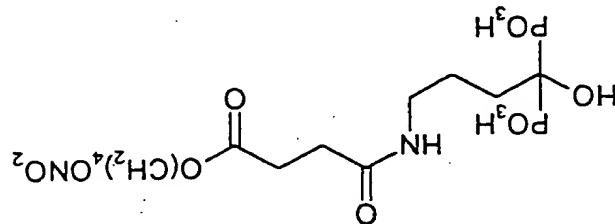
(RI)

(XXXVI)



Pontante B è acido succinico di formula (RI) :

alendronato di formula (XXXVI) è il composto precursore del
in cui il farmaco precursore del composto dell'invenzione è



noi] -1-idrossibutilidene bisfosfonato

Sintesi dell'acido [4-ammino-[4-oxo-(4-nitroossibutilossi)buta-

ESEMPPIO 6

1,2,3,4-tetraidrocridina. Resa 27%.

Si ottiene 5-[4-oxo-(4-nitroossibutilossi)butanolo]ammino -

matografata su colonna di gel di silice eluendo etile acetato.

a pressione ridotta. Il residuo ottenuto si purifica per cro-

filtrazione il sale che si è formato e la soluzione si evapora

a riflusso per 36 ore al riparo dalla luce, si allontana per

trato (1,79 g, 10,56 mmoli). La miscela di reazione si scalda

acetone-tertile (50 ml) si aggiunge sotto agitazione argento n-

noi]ammino-1,2,3,4-tetraidrocridina (3 g, 7,71 mmoli) in

A una soluzione di 5-[4-oxo-(4-chlorobutilossi)buta-

no]-1,2,3,4-tetraidrocridina

c) Sintesi di 5-[4-oxo-(4-nitroossibutilossi)butanolo]ammi-

to, si tratta con HCl 1% fino ad avere nella soluzione pH neutro (15,86 mmoli). Dopo 24 ore la soluzione si concentra sotto vuoto (3,31 mL, 23,7 mmoli) e di-tert-butile dicarbossato (3,46 g, acqua (50 mL), si aggiungono sotto agitazione trietilammina (50 mL) in diossano (35 mL) e mìano ciclossano (5 g, 13,22 mmoli).

A una miscela di 4-[(2-ammino-3,5-dibromofenil)metilamino]metilamino] ciclossano (5 g, 13,22 mmoli) in diossano (35 mL) e

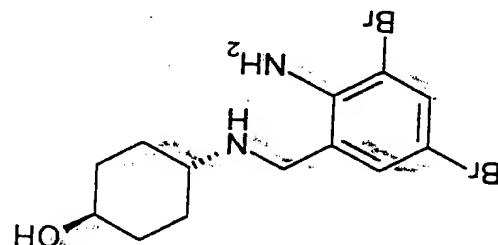
acqua (50 mL) tranne ciclossano

a) Sintesi di 4-[(2-tert-butoxiscarbonilamino)-3,5-dibromofer-

(RI)

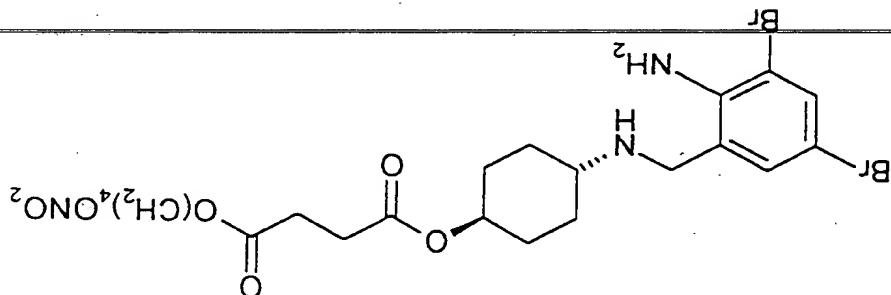


(XII)



B è acido succinico di formula (RI):

bromo di formula (XII) è il composto precurzore del pontante in cui il farmaco precurzore del composto dell'invenzione am-



3,5-dibromoferil-metilamino] ciclossano estere

Sintesi di [4-oxo-(4-nitroso-4-nitroxobutilossi)butanoil] 4-(2-ammino-

ESEMPPIO 7

Sintesi riportata nell'esempio 5. Resa 19%.

A una soluzione di [4-oxo-(4-chlorobutyl)butanoil-4-

sano] estere

butossicarbonilammuno-3,5-dibromoefenil) metilmammuno ciclope-

c) Sintesi di [4-oxo-(4-nitroossicarbonilammuno-3)butanoil-4-(2-tert-

metilmammuno] cicloesano] estere.

si) butanoil-4-(2-tert-butossicarbonilammuno-3,5-dibromoefenil)

no/etile acetato 1/1. Si ottiene [4-oxo-(4-chlorobutyl)os-

cromatografia su colonna di gel di silice, eluendo con n-esa-

evapora sotto vuoto. Il residuo ottenuto viene purificato per

qua. La fase organica si anidritifica con soda solfato e si

riprese con metilene cloruro, lavata con HCl 1% e poi con ac-

4 ore. La miscela di reazione viene concentrata sotto vuoto,

10 (9,8 g, 20,5 mmoli) e si lascia a temperatura ambiente per

tossicarbonilammuno-3,5-dibromoefenil) metil ammuno cicloesano-

-li). Dopo 10 minuti la soluzione si tratta con 4-[2-tert-bu-

otto agitazione 1,1'-carbonildimidazolo (3,4 g, 20,96 mmol-

re (4 g, 19,18 mmoli) in tetracloruro (40 ml), si aggiunge

A una soluzione di acido succinico 4-chlorobutyl monostere-

sano] estere

butossicarbonilammuno-3,5-dibromoefenil) metilmammuno ciclope-

b) Sintesi di [4-oxo-(4-chlorobutyl)butanoil]-4-(2-tert-

no] cicloesano] che viene usato senza ulteriore purificazione.

4-[2-tert-butossicarbonilammuno-3,5-dibromoefenil) metil ammi-

dritifica con soda solfato e si evapora sotto vuoto. Si ottiene

tro, e si estrae con etile acetato. La fase organica si ani-

(2-tert-butoxiscarbonilammino-3,5-dibromofenile) metilammino] cicloesano estere (4 g, 5,98 mmoli) in acetone-¹ (70 ml) si aggiunge sotto agitazione argento nitato (1,5 g, 8,83 mmoli). La miscela di reazione si scalda a riflusso per 24 ore al 11). La miscela di reazione si allontana per filtrazione il sale che si riparo dalla luce, si allontana per filtrazione il sale che si eluendo con n-esano/etile acetato 7/3. Si ottiene [4-oxo-¹ (4-nitroossibutile) butanolo-4-(2-tert-butoxiscarbonilammino-3,5-dibromo-¹) metilammino] cicloesano estere.

d) sintesi di [4-[4-oxo-(4-nitroossibutile) butanolo-3,5-dibromo-¹] metilammino] cicloesano estere (2-amino-3,5-dibromo-¹) metilammino] cicloesano estere.

A una soluzione di [4-oxo-(4-nitroossibutile) butanolo-3,5-dibromo-¹] metilammino] cicloesano estere (50 ml), raffreddata a 0°C, si aggiunge sotto agitazione etile acetato (6,5 ml). La soluzione si lascia a 0°C per 4 ore, si filtra il precipitato. Il gresso ottenuto si riprende con etile acetato e si tratta con sodio bicarbonato al 5%, poi con acqua. La fase organica si anidritifica su soda al 5%, si evapora a pressione ridotta. Si ottiene [4-oxo-¹ (4-nitroossibutile) butanolo-3-(2-ammino-3,5-dibromo fenile) metilammino] cicloesano estere (3,2 g, 4,6 mmoli) in etile acetato (6,5 ml).

La soluzione si lascia a 0°C per 4 ore, si filtra il precipitato. Il gresso ottenuto si riprende con etile acetato e si tratta con sodio bicarbonato al 5%, poi con acqua. La fase organica si anidritifica su soda al 5%, si evapora a pressione ridotta. Si ottiene [4-oxo-¹ (4-nitroossibutile) butanolo-3-(2-tert-butoxiscarbonilammino-3,5-dibromo-¹) metilammino] cicloesano estere (2-ammino-3,5-dibromo-¹) metilammino] cicloesano estere.

metilammino-4-(2-tert-butoxiscarbonilammino-3,5-dibromo-¹) butanolo-3,5-dibromo-¹] metilammino] cicloesano estere (3,2 g, 4,6 mmoli) in etile acetato (50 ml), raffreddata a 0°C, si aggiunge sotto agitazione etile acetato (6,5 ml). La soluzione si lascia a 0°C per 4 ore, si filtra il precipitato. Il gresso ottenuto si riprende con etile acetato e si tratta con sodio bicarbonato al 5%, poi con acqua. La fase organica si anidritifica su soda al 5%, si evapora a pressione ridotta. Si ottiene [4-oxo-¹ (4-nitroossibutile) butanolo-3-(2-tert-butoxiscarbonilammino-3,5-dibromo-¹) metilammino] cicloesano estere (2-ammino-3,5-dibromo-¹) metilammino] cicloesano estere.

SAMA / PATENTS

2º gruppo: trattamento: veicolo + NEM,
vía e parenterale),
to per via orale, soluzione fisiologica se la
dose: 5 ml/kg se il farmaco viene somministrata
quosa 1% p/v di carbossimeticellulosa,
1º gruppo: trattamento: solo veicolo (sospensione ac-
a) Gruppi controllo:
I seguenti gruppi (n. 10 animali per gruppo):
gruppi, di cui uno viene trattato con NEM. Vengono costituiti
gli animali (ratti, peso circa 200 g) sono divisi in due
dei classi elencate nella descrizione
(NEM): studio della tollerabilità gastrica di alcuni farmaci
test 1 - modello sperimentale in vivo con N-ethylmaleimide
ESEMPIO F1
una dose di 100 mg/kg.
La comparsa di sintomi tossici, anche dopo somministrazione di
14 giorni. In nessuno degli animali del gruppo si è verificata
gli animali vengono tenuti sotto osservazione per
sospensione acquosa di carbossimeticellulosa 2% p/v.
del composto in esame, mediante cannuola, per via orale in una
gruppo di 10 topi dal peso di 20 g una dose singola di ognuno
La tossicità acuta è stata valutata somministrando ad un
Tossicità Acuta
ESEMPIO
PROVE FARMACOLOGICHE

rattei, all'interno di ogni gruppo, il cui stomaco presenta del danno alla mucosa gastrointestinale contando il numero del venagno sacrificati dopo 24 ore e si procede alla valutazione strato un'ora dopo, in sospensione nel vescolo. Gli animali trattati con NEM per iniezione sottocutanee alla dose di 25 mg/kg in soluzione fisiologica. Il farmaco viene somministrato con NEM per iniezione sottocutanee alla dose di

In questo modello sperimentale gli animali vengono prima sedazione.

denziate entropatia, diarrea, depressione, tremore e maggiore di quelle riportate in tabella se sono evitata in tabella I. Somministrando agli animali dosi zando la via di somministrazione come sopra indicato, e riportanza somministrata a ratei non trattati con NEM, utilizzando la dose massima tollerabile, determinata per ciascuna sostanza somministrata a ratei non trattati con NEM, utizzando la via orale, la mesalamina per via intracutanica cutanea.

(rettale) e la taccrina, omeprazolo, misoprostolo per via sottocutanea.

Indometacina, ambroxolo e aleandronato vengono somministrati per via orale, la mesalamina per via intracutanica.

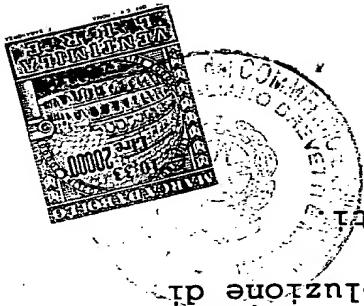
mesalamina, aleandronato sodico, taccrina, omeprazolo, misoprostolo.

Sono i seguenti (vedi Tabella I): indometacina, ambroxolo, i farmaci presi in considerazione per questo esperimento

gruppo II: trattamento: vescolo + farmaco + NEM.

gruppo I: trattamento: vescolo + farmaco,

B) Gruppi somministrati con ciascun farmaco:



collegamenti al 110 o, 1% ed incubate a 37°C per 5 minuti
sche, appena prelevate, vengono ritempiate con una soluzione di
preparate secondo una procedura standard. Venne somminicati fre-
ce il cuile endoteliali umane della vena ombricale vengono
lo sono stati provati nel test.
cilia, aciclovir, mesalamina, tacrina, simvastina, omeprazo-
sodico, difilina, cetrizina, enalapril, nicositamina, ampi-
paracetamolo, cloridogrel, salbutamolo, ambroxolo, alendronato
I seguenti farmaci precursori (Tab. II): indometacina,

di alcun farmaci delle classi elencate nella descrizione
del DNA) indotta nelle cellule endoteliali da CIP in presenza
test 2 (in vitro): inibizione dell'apoptosi (frammentazione

ESEMPPIO 2

questo test, per preparare i prodotti della, invezione.
Omeprazolo e misoprostolo non si possono utilizzare, in base a
sono utilizzate per preparare i prodotti della, invezione.
alendronato sodico, tacrina. Questi farmaci pertanto si pos-

con i seguenti farmaci: indometacina, ambroxolo, mesalamina,
butti i ratti hanno riportato lesioni dopo somministrazione
si sono avute lesioni gastriche. Nei gruppi trattati con NEM
gruppi di ratti trattati con i farmaci in assenza di NEM non
nutre sono riportate in Tabella I. La tabella indica che nei
gruppo è molto più alto per 100. Le percentuali che sono otte-
maco lesionate viene diviso per il numero totale di ratti del
tutti, esame visto lesioni. Il numero totale dei ratti con sto-

per gli esperimenti con cumene idropersosido (CIP). Le cellule IULe provengono da queste prime sottocolture venendo usate aggiunta al medium di coltura e dello 0,5%. Soltanto le cel-sido. La quantità massima di diametrisolfoessido che può essere turra, viene sciolto in una piccola quantità di diametrisolfo-(90%), CO₂ = 5%. Il farmaco, se insolubile nel medium di col-10^{-M}, è coltivato in termosstato a 37°C a umidità costante dello stesso medium contenente il farmaco a una concentrazione piastre di coltura a 24 pozzetti la metà dei quali addizionati ai cellulari venendo trasferite in classi pozzeetto di una interrotta, e gli strati lavati e tritizzati. Le sospensioni confluenti (cittica 8.000.000/cellule/fiasco), la coltura viene dal vivo) formano uno strato singolo di cellulare tra di loro le della coltura di origine bovina (100 ng/ml). Quando le cel-ula ipotalamico di origine bovina (100 ng/ml). Quando le cel-tivate nella stessa medium, aggiunto del fattore di crescita coltivate con fibronectina umana. Le cellule venendo quindi trattati con fibronectina umana. Le cellule venendo quindi ne a 800 g/minuto e coltivate in fiaschi di coltura T-75, pre-le cellulare sono raccolte dal perfuoso medium centrifugato. Le cellule strettamente (100 mcg/ml) e strettamente (0,125 mcg/ml). (2,4 mcg/ml), glutammato (230 mcg/ml), penicillina (100 UI/ml), vino (10 mcg/ml), epatina sodica (50 mcg/ml), timidina collagenasi, supplementato con 10% di siero di fetto bo-(GIBCO, Grand Island, NY) pH 7,4 con 0,1% (peso/volume) di successivamente le vene venendo perfuse con medium M 199.

1, apoptosi. Pertanto in base a queste test queste composti invece ambroxolo, mesalamina e simvastatina inhibiscono preparare i prodotti dell'invenzione.

1, apoptosi; questi farmaci pertanto si possono utilizzare per ampicillina, aciclovir, tacrina, omeprazolo non inhibiscono to sodico, diflina, cetrizina, enalapril, nicotinamide, dometacina, paracetamolo, clopidogrel, salbutamolo, alendrona-

I risultati riportati nella Tabella II indicano che in la valutazione statistica è stata effettuata con il studenti solo con CIP. Per ogni prova vengono eseguite 5 ripliche.

405-450 nm, rispetto alla densità ottica del controllo tratta-

Olympus (Olympus Co., Roma) alla lunghezza di onda di tandem la variazione di fluorescenza mediante microscopio BX60 misurando la variazione percentuale della frammentazione del DNA rispetto al gruppo controllo, che viene determinata valu-

La valutazione del danno cellulare (apoptosi) viene effettuata con una soluzione standard fisiotecnica tamponata con fosfato vitale rimossa e gli strati cellulari vengono cautamente lavati prima di iniziare il test, il medium di coltura cellulare tamminazione da microtiti o fibroblasti.

so il fattore VIII; queste culture non hanno evidenziate con morfologico e mediatrice la specifica reazione immunologica ver-

vengono identificate come cellulare endoteliale mediatrice esame

Prima di iniziare il test, il medium di coltura cellulare tamminazione da microtiti o fibroblasti.

so il fattore VIII; queste culture non hanno evidenziate con-

morfologico e mediatrice la specifica reazione immunologica ver-

vengono identificate come cellulare endoteliale mediatrice esame

b) Gruppi trattati con ciascun farmaco:

2º gruppo: trattamento: veicolo + L-NAME, parenterale,

via orale, soluzione fisiologica se la via è
5 ml/kg se il farmaco viene somministrato per
quosa 1% p/v di carbosilmetilelilliosa, dose:
1º gruppo: trattamento: solo veicolo (sospensione ac-

a) Gruppi controlli:

no costituiti i seguenti gruppi (n. 10 animali per gruppo):
alla concentrazione di 400 mg/litro nell'acqua da bere. Vengono
gruppi, di cui uno riceve per 4 settimane L-NAME disciolto
G1-animali (ratte), peso medio 200 g, sono divisi in due
percentuali sangugina indotti da L-NAME.
danno alla mucosa gastrointestinale, il danno epatico è l'i-
La diffusione endoteliale viene valutata determinando il
Investigation 90, 278-281, 1992.

Il modello sperimentale adottato è tratto da J. Clin.
alcuni farmaci delle classi elencate nella descrizione.
danno gastrointestinale, epatica (dosaggio GPT, transaminasi
metil estere (L-NAME): tollerabilità gastrica (incidenza del
Test 3 - modello sperimentale in vivo con N-nitro-L-arginina-

ESEMPIO 3

zione.

non si possono utilizzare per preparare i prodotti dell'inven-

SAMM PATENTS



SOLO VEICOLO, AL GRUPPO TRATTATO CON VEICOLO + FARMACO, AL SIONE EMATICA) MAGGIORI RISPETTO AL GRUPPO TRATTATO CON IL NO DANNI EPATICI (GPT) E/O GASTRICI E/O CARDIOVASCULARI (PRESENZA DI RATTI TRATTATI CON L-NAME E IL FARMACO SI RISCONTRATA LISSATO PER PREPARARE I COMPOSTI DELLA INVENZIONE, QUANDO NEL IL FARMACO SODDISFA IL TEST 3, E QUINDI PUÒ ESSERE UTILIZZATO.

RUVICA (AUMENTO DI GPT) DOPO IL SACRIFICIO.
MINATO MEDIANTE VALUTAZIONE DELLA TRANSMISSIONE GLUTAMICO-PIRESI (ANGUIGNA) DA L-NAME. IL DANNO EPATICO VENEDE DETERMINANTE GLI EFFETTI CARDIOVASCULARI INDOTTI (AUMENTO DELLA CATO IN PRECEDENZA NELL TEST 1. QUELLO ALL'ENDOTERIO VASCULARE IL DANNO ALLA MUCOSA GASTRICIA VENEDE VALUTATO COME INDISTINTA.

UN'ORA PRIMA DEL SACRIFICIO SI DETERMINA LA PRESSIONE VENEDE IMPEDITO E DOPO 24 ORE GLI ANIMALI VENGONO SACRIFICATI.
AL TERMINE DELLE QUATTRO SETTIMANE L'ACCESSO ALL'ACQUA

SEMPIO FL.

ANIMALI DELLA SINTOMATOLOGIA DESCRITTA IN PRECEDENZA NELL'ESEGUITI ANIMALI VENEDE DETERMINATA VALUTANDO L'INSORGENZA NEGLI LA DOSE MASSIMA TOLIERABILE DEL FARMACO SOMMINISTRATA VENEDE SOMMINISTRATO UNA VOLTA AL GIORDINO PER 4 SETTIMANE.
CINA, SIMVASTATINA, OMEPRAZOLE E MISOPROSOL. OGNI FARMACO I FARMACI USATI NELL'PROVA SONO PARACETAMOL, DOXORUBICI.

- 4° GRUPPO: TRATTAMENTO: VEICOLO + FARMACO + L-NAME.
3° GRUPPO: TRATTAMENTO: VEICOLO + FARMACO,

Le sostanze in esame a concentrazione finale 100 μ M. o,1 ml di Vengono inizialmente preparate soluzioni in metanolo del-

et AL., "Atherosclerosis. Thromb. 15, 1338-1344, 1995).

impiega DPPH (2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl) (M.S. Nenseter Il metodo si basa su un saggio colorimetrico in cui si

o di B_1 (rif. Formule I e II dell'invenzione).

parte di alcune sostanze usate per preparare i precursori di B Test 4: inibizione della produzione di radicali da DPPH da

ESSEMPIO 4

base a questo test, per preparare i prodotti dell'invenzione. Omeprazolo e misoprostolo non si possono utilizzare, in tali dell,invenzione.

Farmaci pertanto si possono utilizzare per preparare i prodotti-L-NAME che rispetto ai controlli trattati con L-NAME). Questi ai gruppi corrispondenti trattati con il farmaco in assenza di tia (GPT % e le lesioni gastriche sono maggiori sia rispetto cina e simvastatina provocano danni epatici e gastroenteropa-

I risultati ottenuti indicano che paracetamolo, doxorubicin gruppo è stato di 105 ± 8 mmhg.

trolio. Il valore medico della pressione ematica in questo loro corrispondente trovato negli animali del 1° gruppo con valori di GPT % e di pressione ematica % sono riferiti al va- lesioni gastriche % sono state determinate come nel Test 1. I risultati del test sono riportati in Tabella IV. Le

gruppo trattato con veccolo + L-NAME.

maggiori del 50%, pertanto non possono essere usati come sceno la produzione di radicali inoltre da DPPH in misura na, acido gentisico soddisfano il test 4 in quanto inibiti - N-acetilcisteina, cisteina, acido ferulico, (L)-carnosil-

La Tabella V mostra che:

bossilico e acido 2-oxo-4-tiazolidinacarbossilico.
Lico, (L)-carnosina, acido gentisico, acido 4-tiazolidin carnosina: N-acetilcisteina, cisteina, acido ferulico, (L)-carnosina
Nella Tabella V sono riportati i risultati ottenuti con di radicali, come sopra definita, è ugualmente maggiore del 50%.
non soddisfa il test 4 se la capacità di inibire la produzione Il composto da utilizzare secondo la presente invenzione
e della soluzione contenente solo DPPH.
della soluzione contenente il composto in esame assieme a DPPH
in cui A₀ e A_t sono, rispettivamente, i valori di assorbanza

$$(1 - A_t/A_0) \times 100$$

espressa attraverso la seguente formula:

composto in esame di inibire la produzione di radicali viene che contiene la stessa concentrazione di DPPH. La capacità del diminuzione di assorbanza rispetto a quella della soluzione I, assorbanza alla lunghezza d'onda di 517 nm. Si determina la turba ambiente e al riparo dalla luce per 30 minuti, si legge nale di 1,5 ml. Dopo aver conservato le soluzioni a temperatura soluzione metanolica 0,1 M di DPPH e poi si porta al volume di ogni una di queste soluzioni vengono aggiunti a 1 ml di una so-

SMALL TENTS

razione rosa la cui intensità è proporzionale alla degradazione
in bagno di olio a 100°C per 15 minuti. Si sviluppa una colla-
senza i composti in esame. Si chiudono le provette e si scalda
co in cui si aggiunge la stessa aliquota di 0,1 ml di metanolo
quosa 0,1 M di acido tiobarbiturico. Viene costituito un bian-
acqua di acido tricloroacetico e 0,5 ml di una soluzione ac-
tin ogni provetta, nell'ordine, 0,5 ml di una soluzione 2,8% in
acqua di conservante a 37°C per un'ora. Vengono poi aggiunti
2 mm HCl. Le provette contenenti le miscelle di reazione vengo-
pone fosfato pH 7,4 100 mm e 0,1 ml 1 mm di $\text{Fe}^{II}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$. In
zione formata da 0,2 ml di 2 mm desossiribosio, 0,4 ml di tam-
co a concentrazione finale 10^{-4} M vengono aggiunte a una solu-
tiazolidin carbossilico e acido 2-oxo-4-tiazolidin carbossilici.
Aliquote da 0,1 ml di soluzioni in metanolo di acido 4-

$$C = -T^{\circ} \cdot Y \cdot H$$

parte di composti usati come precursori di B, B, O di
Test 5: inibizione della produzione di radicati da Fe^{II} da

ESEMPPIO 25

successivo test 5.

O di B, secondo la presente invenzione, se soddisfano il
tanto possono essere usati come precursori dei composti B
non inibiscono la produzione di radicali da DPPH, e per-
tazolidin carbossilico non soddisfano il test 4 in quanto
l'acido 4-tiazolidin carbossilico e l'acido 2-oxo-4-tia-
precursori di B O di B, dei composti del II, invenzione.



derivati secondo la presente invenzione:

gastrica dei seguenti farmaci precursori e dei corrispondenti

E, stato ripetuto l'esempio F3 valutando la tollerabilità

L-arginine-methyl ester)

zioni di disfunzione endoteliale indotta da L-NME (N-nitro-

zione rispetto ai corrispondenti farmaci precursori in condi-

test di tollerabilità gastrica dei composti secondo I, inven-

ESEMPPIO F6

della presente invenzione.

precursori di B, B, o di C = -T_g-Y-H, per ottenere i composti

ciò 2-oxo-4-tiazolidin carbossilico possono essere usati come

giore del 50%. Quindi I, acido 4-tiazolidin carbossilico e I, a-

la produzione di radicali da parte di Fe²⁺ in percentuale mag-

entrambi gli acidi soddisfano il test 5 in quanto inibiscono

I risultati sono riportati in Tabella III, che mostra che

ro.

errore è quella della soluzione contenente solo il sale di fer-

della soluzione contenente il composto in esame e il sale di

in cui A^a e A^b sono rispettivamente i valori di assorbanza

$$(1 - A^a/A^b) \times 100$$

calcolata attraverso la formula:

o di C = -T_g-Y-H verso la produzione di radicali da Fe²⁺ viene

la percentuale di inibizione del precursore di B o di B,

ambiente e si determina l'assorbanza della soluzione a 532 nm.

ne ossidativa del desossiribosio. Si raffredda a temperatura

SAMA PATENTS

SAMA *AUTENTS*

- DICLOFENAC e corrispondente derivato secondo I, es. 4.
- AMBROXOLO e corrispondente derivato secondo I, es. 7.
- ALENDRONATO e corrispondente derivato secondo I, es. 6.
- TACRITINA e corrispondente derivato secondo I, es. 5.
- I risultati in Tabella VI indicano che l'incidenza della gastropatia, somministrando i composti dell'invenzione, a parte quella di dose con il farmaco di partenza, compare o si riduce notevolmente.

p.o. = per via orale; i.c. = per via intracolonica;
 s.c. = per via sottocutanea.

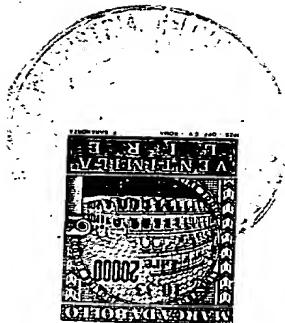
Complesso	dose (mg/kg)	Gastro-enteropatia /via somm. (% incidenza)	senza NEM	con NEM
Veticolo	0	0	0	0
Indometacina	7,5/p.o.	7,5/p.o.	0	0
Ambroxolo	25/p.o.	25/p.o.	0	0
Mesalamina	750/i.c.	750/i.c.	0	0
Alendronato	15/p.o.	15/p.o.	0	0
Tacrina	1/s.c.	1/s.c.	0	100
Omeprazolo	30/s.c.	30/s.c.	0	0
Misoprostolo	0,5/s.c.	0,5/s.c.	0	0

Test 1 : tollerabilità gastrica di farmaci rappresentativi delle classi di farmaci 111ustrate nella presente invenzione in condizioni normali o di stress ossidativo scatenato dalla somministrazione di NEM La % viene calcolata dal rapporto tra il numero di animali trovati con lesioni gastriche e quelli toccati del gruppo

Tabella I

		Omeprazolo
	90	Stimvastatina
	72	Tacrina
	90	Mesalamina
	74	Aciclovir
	95	Ampicillina
	94	Nicotinamide
	86	Enalapril
	80	Cetirizina
	115	Diflutilina
	95	Alendronato
	160	Ambroxolo
	70	Salbutamolo
	90	Clopidogrel
	110	Paracetamolo
	120	Indometacina
	95	Composto
Test 2 : inhibizione dell'apoptosi (frammentazione DNA)		rappresentativa delle classi di farmaci illustrate nella indotta nelle cellule endoteliali da CIP di composti presente invenzione.

Tabella II



Composto	% inibizione radicale da Fe ^{II}	bianco	Acido 2-oxo-4-triazolidin	carbossilico
	0	100		
			Acido 4-triazolidin	carbossilico

Test 5 : studio della capacità di alcune sostanze di inibire la produzione di radicale indotta da Fe^{II}.

tabella III

Tabella IV

Test 3 : Tollerabilità gastrica (incidenza danno gastrointestinale), epatica (dosaggio GPT, transaminasi glutamico-piruvica) e cardiovascolare (pressione ematica) di alcuni composti rappresentativi delle classi di farmaci illustrate nella presente invenzione in condizioni di disfunzione endoteliale indotta da L-NAME. I risultati relativi alla pressione ematica e GPT sono espressi come valori % rispetto a quelli trovati negli animali trattati con solo veicolo, senza L-NAME.

Composto	dose mg/kg /via sommministr.	pressione ematica %				GPT %	Gastroenteropatia %
		senza L-NAME	con L-NAME	senza L-NAME	con L-NAME		
Veicolo		100	152	100	155	0	30
Paracetamolo	300/i.p.	108	155	180	500	20	90
Doxorubicina	1/i.p.	120	145	195	360	30	100
Simvastatina	50/p.o.	85	148	122	220	0	60
Omeprazolo	30/s.c.	100	150	100	160	0	10
Misoprostol	0,5/s.c.	100	142	100	160	0	5

Tabella V

Test 4 : Screening della capacità di alcune sostanze di inibire la produzione di radicali da parte di DPPH.

Composto	% inibizione radicali da DPPH
Solvente	0
<u>N-acetilcisteina</u>	100
Cisteina	100
Acido ferulico	100
(L)-carnosina	80
Acido gentisico	80
Acido 2-oxo-4-tiazolidin carbossilico	0
Acido 4-tiazolidin carbossilico	0

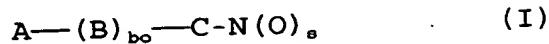
Tabella VI

Studio sulla tollerabilità gastrica condotto su animali non trattati e trattati con L-NAME				
Composto	animali non trattati		animali trattati con L-NAME	
	dose mg/Kg	% gastropatia	dose mg/Kg	% gastropatia
Veicolo	-	0	-	0
Diclofenac (cfr.)	20/p.o.	70	5/p.o.	100
Derivato es. 4	20/p.o.	0	5/p.o.	0
Ambroxolo (cfr.)	100 p.o.	60	25 p.o.	80
Derivato es. 7	100 p.o.	10	25 p.o.	0
Alendronato (cfr.)	100 p.o.	90	15 p.o.	70
Derivato es. 6	100 p.o.	20	15 p.o.	10
Tacrina (cfr.)	10/s.c.	80	1/s.c.	70
Derivato es. 5	10/s.c.	20	1/s.c.	0

RIVENDICAZIONI

1. Composti o loro sali aventi le seguenti formule generali

(I) e (II):



in cui:

s è un intero uguale ad 1 o 2, preferibilmente $s = 2$;

$bo = 0$ oppure 1;

$A = R - T_1 -$, in cui

R è il radicale del farmaco e

$T_1 = (CO)_t$ oppure $(X)_{t'}$, dove $X = O, S, NR_{1c}, R_{1c}$ è H

oppure un alchile lineare o ramificato, avente da 1 a 5 atomi di carbonio, oppure una valenza libera, t e t' sono interi ed uguali a zero oppure 1, con la condizione che $t = 1$ quando $t' = 0$; $t = 0$ quando

$t' = 1$;

$B = -T_B - X_2 - T_{B1} -$ in cui

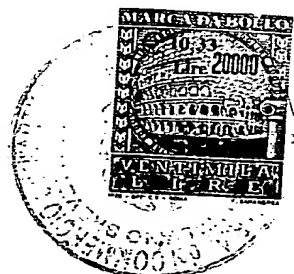
T_B e T_{B1} sono uguali o diversi;

$T_B = (CO)$ quando $t = 0$, $T_B = X$ quando $t' = 0$, essendo X come sopra definito;

$T_{B1} = (CO)_{tx}$ oppure $(X)_{txx}$, in cui tx e txx hanno il valore di 0 oppure 1; con la condizione che $tx = 1$ quando $txx = 0$; e $tx = 0$ quando $txx = 1$; X è come sopra definito;

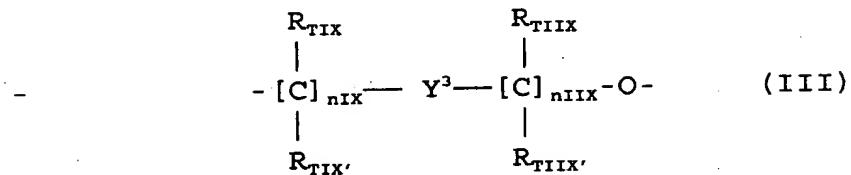
X_2 è un pontante bivalente come sotto definito;

C è il radicale bivalente $-T_c - Y -$, in cui



$T_c = (CO)$ quando $t_x = 0$, $T_c = X$ quando $t_{xx} = 0$, essendo X come sopra definito;

Y é :



in cui:

nIX é un intero compreso tra 0 e 3, preferibilmente 1;

$nIIX$ é un intero compreso tra 1 e 3, preferibilmente 1;

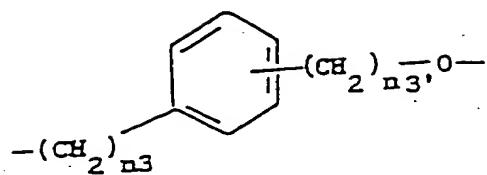
R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIIX} , $R_{TIIIX'}$, uguali o diversi tra loro sono H oppure alchile lineare o ramificato C_1-C_4 ; preferibilmente R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIIX} , $R_{TIIIX'}$ sono H.

Y^3 é un anello eterociclico contenente uno o due atomi di azoto, saturo, insaturo o aromatico, a 5 o 6 atomi,

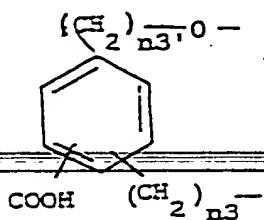
oppure Y é Y_0 , scelto tra i seguenti:

- un gruppo alchilenossi $R'O$ in cui R' é C_1-C_{20} lineare o ramificato quando possibile, avente preferibilmente da 2 a 6 atomi di carbonio, oppure un cicloalchilene avente da 5 a 7 atomi di carbonio, nell'anello cicloalchilenoico uno o più atomi di carbonio possono essere sostituiti da eteroatomi, l'anello può avere catene laterali di tipo R' , essendo R' come sopra

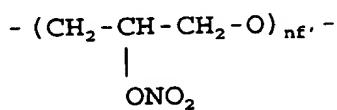
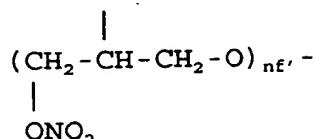
definito; oppure



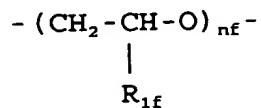
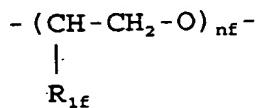
in cui n_3 è un intero da 0 a 3 ed n_3' è un intero da 1 a 3;



in cui n_3 ed n_3' hanno il significato sopra indicato



in cui nf' è un intero da 1 a 6 preferibilmente da 1 a 4;

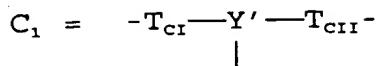


in cui $\text{R}_{1f} = \text{H}, \text{CH}_3$ e nf è un intero da 1 a 6; preferibilmente da 1 a 4;

preferibilmente $\text{Y} = \text{Y}_0 = -\text{R}'\text{O}-$ in cui R' è come sopra definito, preferibilmente R' è un alchile C_1-C_6 ;



in cui:



in cui T_{cr} e T_{cri} sono uguali o diversi,

$T_{cr} = (CO)$ quando $t = 0$, $T_{cr} = X$ quando $t' = 0$, essendo X come sopra definito;

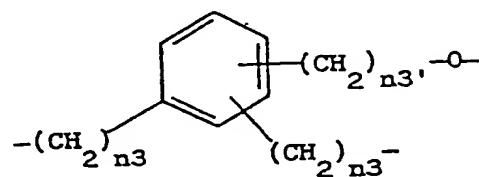
$T_{cri} = (CO)_{tI}$ oppure $(X)_{tII}$, in cui tI e tII hanno il

valore di 0 oppure 1; con la condizione che $tI = 1$

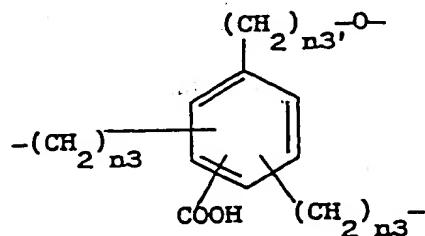
quando $tII = 0$; $tI = 0$ quando $tII = 1$; X è come sopra definito;

Y' è come Y sopra definito, ma con tre valenze libere, invece di due, preferibilmente:

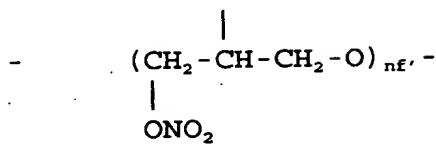
- un gruppo $-R'CO-$ in cui R' è come sopra definito, preferibilmente un alchile da 2 a 6 atomi di carbonio; oppure



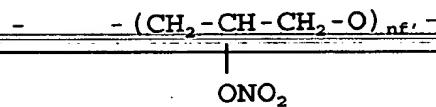
in cui $n3$ è un intero da 0 a 3 ed $n3'$ è un intero da 1 a 3;



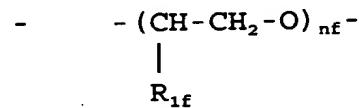
in cui n_3 ed n_3' hanno il significato sopra indicato;



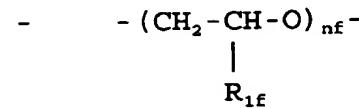
in cui un atomo di idrogeno su uno degli atomi di carbonio è sostituito da una valenza libera;



in cui n_f' è un intero da 1 a 6 preferibilmente da 1 a 4; in cui un atomo di idrogeno su uno degli atomi di carbonio è sostituito da una valenza libera;



in cui un atomo di idrogeno su uno degli atomi di carbonio è sostituito da una valenza libera;



in cui $\text{R}_{1f} = \text{H}, \text{CH}_3$ e n_f è un intero da 1 a 6; preferibilmente da 1 a 4; in cui un atomo di idrogeno su uno degli atomi di carbonio è sostituito da una valenza libera;



preferibilmente $Y' = -R'O-$ in cui R' è C_2-C_4 lineare o ramificato, l'ossigeno che in Y' è legato covariantemente al gruppo $-N(O)_n$ si trova all'estremità del legame libero indicato nella formula di C_1 ;

$$B_1 = -T_{BII}-X_{2a}$$

in cui X_{2a} è un radicale monovalente come sotto definito,

$T_{BII} = (CO)$ quando $tI = 0$, $T_{BII} = X$ quando $tII = 0$, essendo X come sopra definito;

- x_2 , radicale bivalente, è tale che il corrispondente precursore di B , $-T_B-X_2-T_{BI}-$ soddisfi il test 5 ma non il test 4, precursore in cui le valenze libere di T_B e di T_{BI} sono saturate ciascuna con $-OZ$, $-Z$, oppure con $-Z^I-N-Z^{II}$, essendo Z^I e Z^{II} uguali o diversi e hanno i valori di Z come sotto definito, a seconda che T_B e/o $T_{BI} = CO$ oppure X , in funzione dei valori di t , t' , t_X e t_{XX} ;
- il precursore di C quando $b_0 = 0$ è del tipo $-T_c-Y-H$ in cui la valenza libera di T_c è saturata con $-OZ$, $-Z$, oppure con $-Z^I-N-Z^{II}$, essendo Z^I e Z^{II} come sopra definiti, soddisfa il test 5;
- x_{2a} radicale monovalente, tale che il corrispondente precursore di B_1 $-T_{BII}-X_{2a}$ soddisfi il test 5 ma non il test 4, precursore in cui la valenza libera di T_{BII} è saturata con $-OZ$, $-Z$ con $-Z^I-N-Z^{II}$, essendo

Z^I e Z^{II} uguali o diversi e hanno i valori di Z come sotto definito, a seconda che $T_{BII} = CO$ oppure X, in funzione dei valori di tI e tII ;

- il farmaco A = R— T_1 -, in cui la valenza libera è saturata come di seguito indicato:

- quando $t' = 0$ con:

- O-Z in cui Z = H oppure R_{1a} , essendo R_{1a} C_1-C_{10} = alchile lineare o ramificato quan-

~~do possibile, preferibilmente C_1-C_5 , oppu-~~

~~re con~~

- Z^I-N-Z^{II} , essendo Z^I e Z^{II} come sopra
|
definiti;

- quando $t = 0$ con -Z, in cui Z è come sopra definito, con la condizione che il farmaco non sia uno steroide,

è tale da soddisfare ad almeno uno dei test 1-3;

in cui il test 1 (NEM) è un test in vivo eseguito su due gruppi di ratti di cui uno solo è trattato con una dose di 25 mg/kg s.c. di N-etilmaleimide (NEM), somministrando a ognuno dei due gruppi il solo veicolo o il veicolo + il farmaco A = R— T_1 - in cui la valenza è saturata come sopra indicato, somministrando il farmaco a una dose equivalente a quella massima tollerabile dai ratti non pretrattati con NEM, vale a dire la dose più alta somministra-

bile all'animale alla quale non si abbia tossicità manifesta cioè osservabile sintomatologicamente; il farmaco soddisfa il test 1, cioè può essere utilizzato per preparare i composti di formula generale (I) e (II), quando il gruppo di ratti trattati con NEM e farmaco presenta danni gastrointestinali, o nel gruppo trattato con NEM e farmaco si riscontrano danni gastrointestinali maggiori rispetto al gruppo trattato con il solo veicolo, al gruppo trattato con veicolo + farmaco, al gruppo trattato con veicolo + NEM;

in cui il test 2 (CIP) è un test in vitro in cui cellule endoteliali umane della vena ombelicale vengono coltivate in condizioni standard, divise in due gruppi, di cui uno è trattato con una dose del farmaco a concentrazione 10^{-4} M, l'altro gruppo con il veicolo; poi si somministra ai due gruppi una concentrazione 5 mM di CIP (cumene idroperossido), ogni prova è ripetuta 5 volte; il farmaco soddisfa il test, cioè può essere utilizzato per preparare i composti di formula generale (I) e (II), se non si ottiene una inibizione della apoptosi (danno cellulare) indotta da CIP statisticamente significativa con $p < 0,01$ rispetto al gruppo trattato con il veicolo e CIP;

in cui il test 3 (L-NAME:) è un test in vivo eseguito su due gruppi di ratti di cui uno solo riceve per 4 settimane acqua da bere con N-w-nitro-L-arginina metil estere (L-NAME) alla concentrazione di 400 mg/litro, somministrando a ognuno dei due gruppi il solo veicolo o il veicolo + il farmaco, somministrando il farmaco una volta al giorno alla dose massima tollerabile dal gruppo di ratti non pretratto con L-NAME, vale a dire la dose più alta somministrabile agli animali alla quale non si abbia tossicità manifesta cioè osservabile sintomatologicamente; determinando la pressione ematica 24 ore dopo la somministrazione del farmaco, la glutammico piruvico transaminasi del plasma (GPT) ed esaminando il tessuto gastrico; il farmaco soddisfa il test 3, cioè può essere utilizzato per preparare i composti di formula generale (I) e (II), quando nel gruppo di ratti trattati con L-NAME e il farmaco si riscontrano danni epatici (GPT) e/o gastrici e/o cardiovascolari (pressione ematica) maggiori rispetto al gruppo trattato con il solo veicolo, al gruppo trattato con veicolo + farmaco, al gruppo trattato con veicolo + L-NAME;

in cui il test 4, che non deve essere soddisfatto dai precursori come definiti di B o di B₁, è



il seguente: é una determinazione analitica eseguita aggiungendo aliquote di soluzioni metanoliche a concentrazione 10^{-4} M del precursore di B o di B_1 a una soluzione metanolica di DPPH (2,2-diphenyl-1-picryl hydrazyl - free radical); dopo aver conservato la soluzione a temperatura ambiente e al riparo dalla luce per 30 minuti, si legge l'assorbanza della soluzione in esame e di una soluzione contenente solamente DPPH nella stessa quantità, alla lunghezza d'onda di 517 nm; poi si determina la percentuale di inibizione del precursore di B o di B_1 verso la produzione di radicali indotta da DPPH attraverso la formula:

$$(1 - \frac{A_s}{A_c}) \times 100$$

in cui A_s e A_c sono rispettivamente i valori di assorbanza della soluzione contenente il composto in esame e DPPH e quello della soluzione contenente solo DPPH, il test 4 é soddisfatto dai composti precursori se la percentuale di inibizione come sopra definita é maggiore o uguale al 50%; il precursore di B o di B_1 non deve soddisfare il test 4;

in cui il test 5 é il seguente: é una determinazione analitica eseguita aggiungendo aliquote di soluzioni metanoliche a concentrazione 10^{-4} M del precursore di B o di B_1 o di C = $-T_c - Y - H$ a una so-

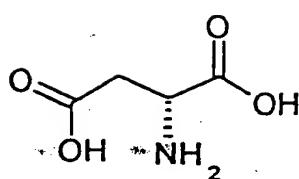
luzione contenente aliquote di una soluzione 2 mM di desossiribosio in acqua, di 100 mM di tampone fosfato e 1 mM del sale misto $\text{Fe}^{II}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$; dopo aver condizionato la soluzione a 37°C per un'ora si aggiungono, nell'ordine, aliquote di acido tricloroacetico 2,8% e di acido tiobarbiturico 0,5 M, si scalda a 100°C per 15 minuti e si legge l'assorbanza della soluzione in esame a 532 nm; poi si determina la percentuale di inibizione del precursore

di B o di B_1 o di C = $-T_c \cdot Y \cdot H$ verso la produzione di radicali attraverso la formula:

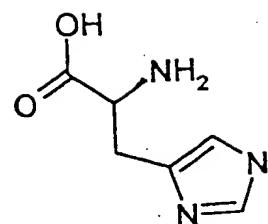
$$(1 - A_e/A_c) \times 100$$

in cui A_e e A_c sono rispettivamente i valori di assorbanza della soluzione contenente il composto in esame e il sale di ferro e quella della soluzione contenente solo il sale di ferro, il composto soddisfa il test 5 quando la percentuale di inibizione come sopra definita del precursore di B o di B_1 o di C = $-T_c \cdot Y \cdot H$ è maggiore o uguale al 50%.

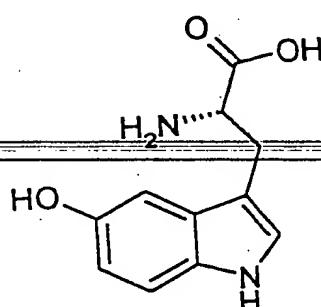
2. Composti secondo la rivendicazione 1 in cui il composto precursore di B o di B_1 è scelto tra i seguenti composti:
 - aminoacidi: acido aspartico (PI), istidina (PII), 5-idrossitriptofano (PIII), acido 4-tiazolidincarbosilico (PIV), acido 2-oxo-4-tiazolidincarbosilico (PV)



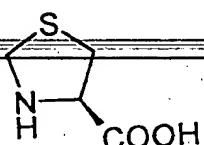
(PI)



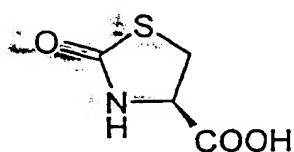
(PII)



(PIII)

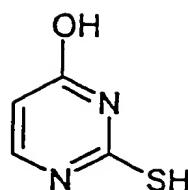


(PIV)

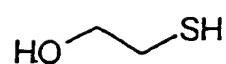


(PV)

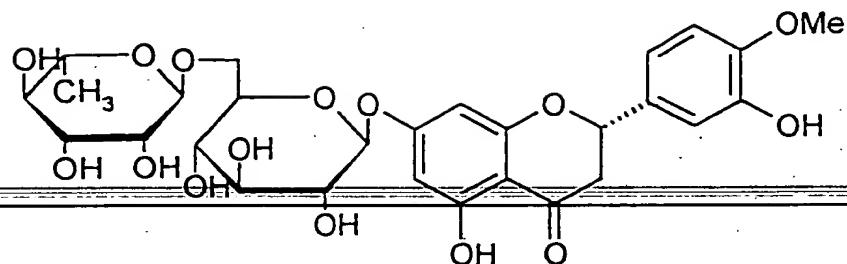
- mono e polialcooli o tioli: 2-tiouracile (QI), 2-mercaptopropanolo (QII), esperidina (QIII), secalciferolo (QIV), 1- α -OH vitamina D2 (QV), flocalcitriolo (QVI), 22-oxacalcitriolo (QVII), il derivato della vitamina D3 esterificato con il radicale della vitamina A (QVIII), il composto di formula (QIX), 24,28-metilene-1 α -idrossivitamina D2 (QX) il composto derivato dalla 1 α ,25-diidrossivitamina D2 (QXI), 2-mercaptopimidazolo (QXII)



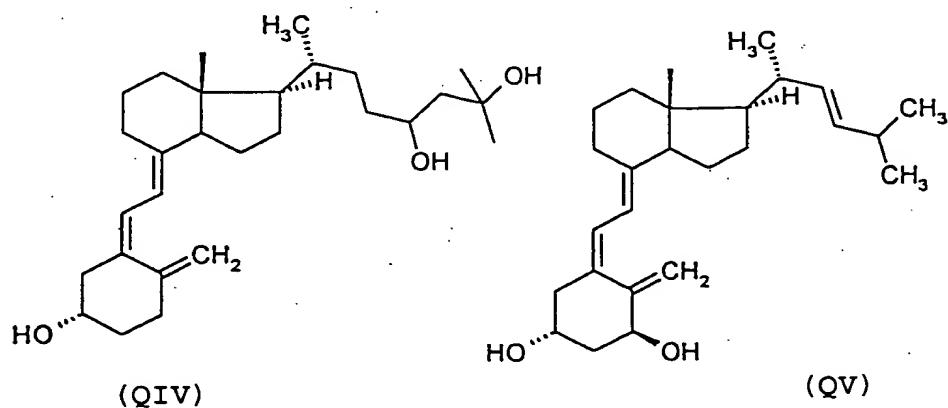
(QI)



(QII)

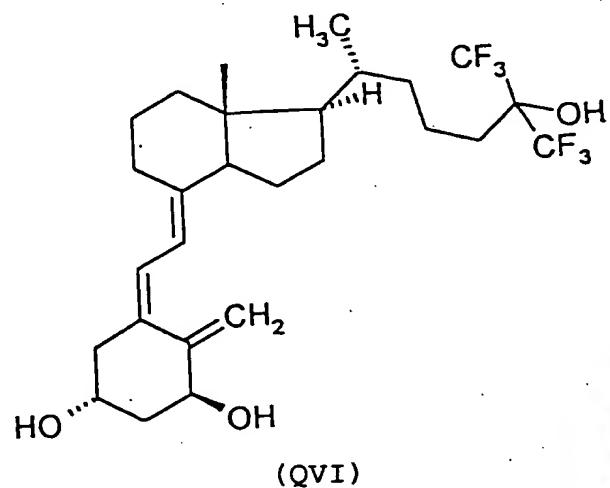


(QIII)



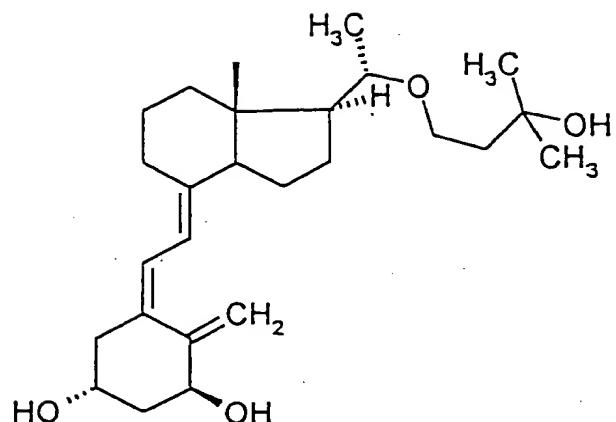
(QIV)

(QV)

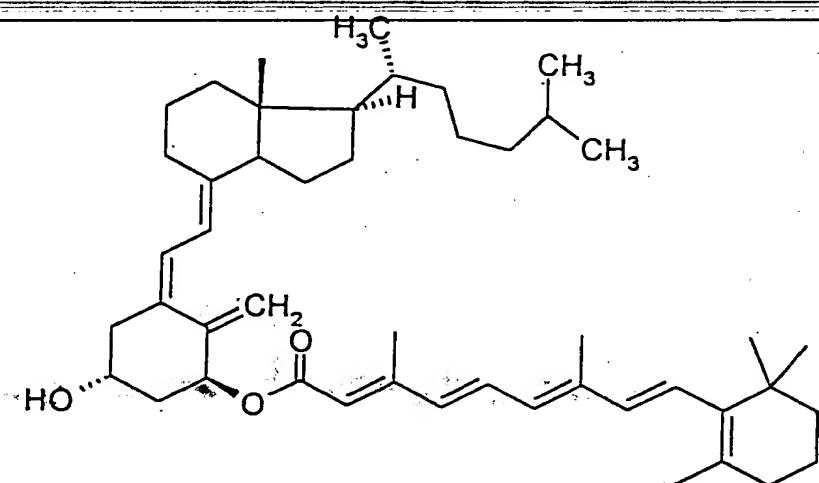


(QVI)

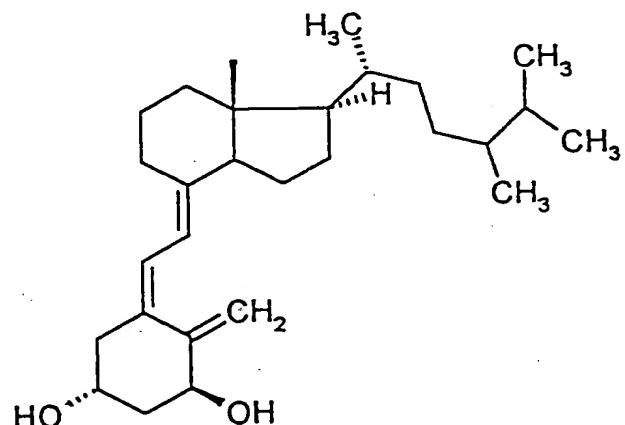




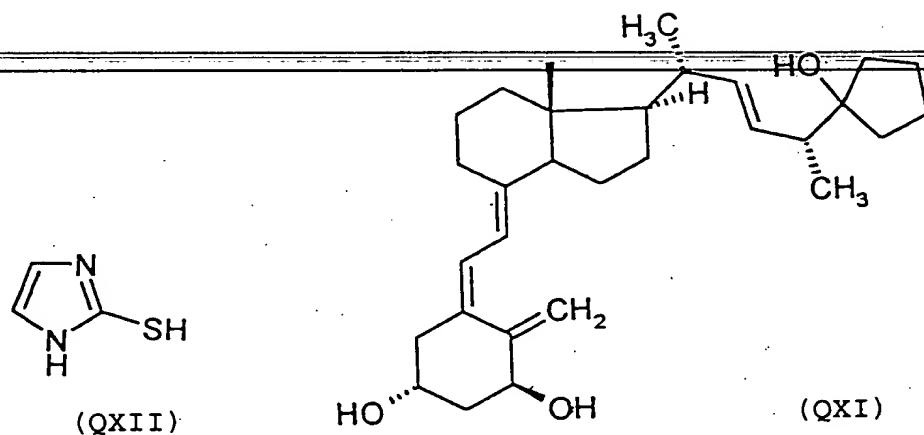
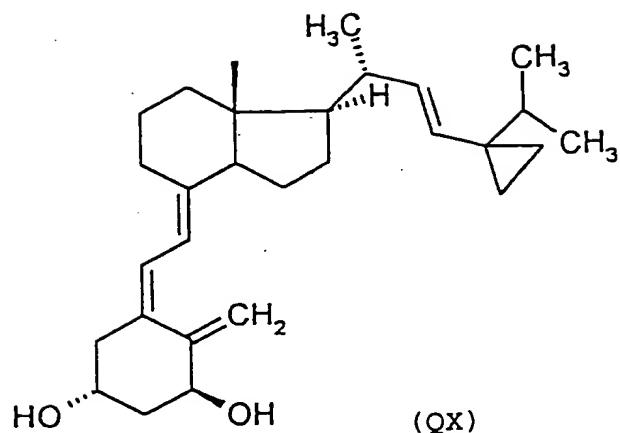
(QVII)



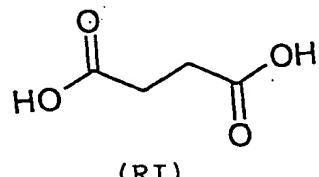
(QVIII)



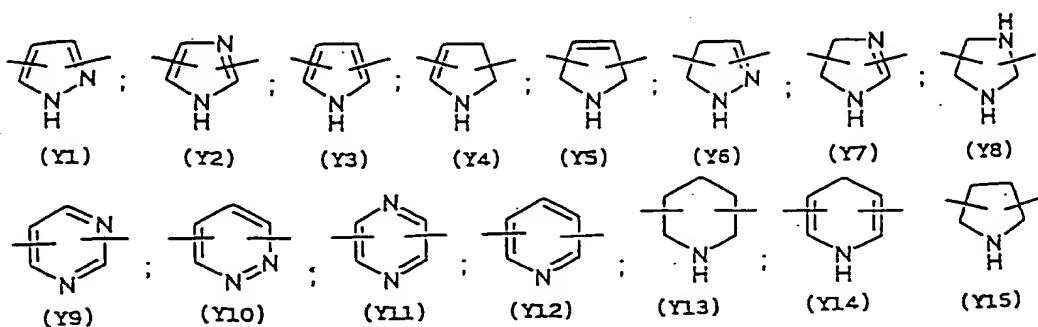
(QIX)



- acido succinico (RI)



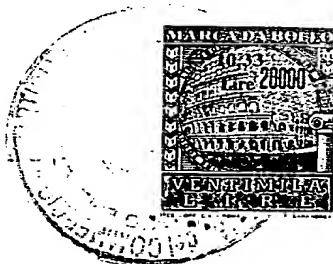
3. Composti secondo le rivendicazioni 1-2 in cui Y³ in formula (III) è scelto fra i seguenti:



4. Composti secondo la rivendicazione 3 in cui Y³ è Y12 (piridile) sostituito in posizione 2 e 6.
5. Composti secondo le rivendicazioni 1-4 in cui i farmaci precursori dei composti di formula (I) e (II) sono scelti tra i seguenti: antiinfiammatori, analgesici, broncodilatatori, espettoranti-mucolitici, antiasmatici-antiallergici, antiistaminici, ACE-inibitori, beta bloccanti, antitrombotici, vasodilatatori, antidiabetici, antitumorali, antiulcera, farmaci antiiperlipidemici, antibiotici, antivirali, inibitori del riassorbimento osseo, farmaci antidemenza.
6. Composti secondo la rivendicazione 5, in cui i farmaci precursori sono scelti tra i seguenti:
antiinfiammatori: aceclofenac, acemetacin, acido acetilsalicilico, alclofenac, alminoprofen, amfenac, bendazac, bermoprofen, α -bisabolol, bromfenac, bromosaligenin, acido bucloxico, butibufen, carprofen, cinmetacin, clidanac, clopirac, diclofenac sodico, diflunisal, ditalizol, acido enfenamico, etodolac, etofenamato, felbinac, fenbufen, acido fenclozico, fendosal, fenoprofen, fentiazac, fepradinol, acido flufenamico, flunixin, flunoxaprofen, flurbiprofen, glucametacin, glicol salicilato, ibuprofen, ibuprofam, indometacin, indoprofen, isofezolac, isoxepac, isoxicam, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam, loxoprofen, acido meclofenamico, acido mefenamico, meloxoprofen,

xicam, mesalamina, acido metiazinico, mofezolac, naproxen, acido niflumico, oxaceprol, oxaprozin, oxifenbutazone, parsalmide, perisoxal, fenil acetilsalicilato, pirozolac, piroxicam, pirprofen, pranoprofen, acido protizino, salacetamide, acido salicilamide O-acetico, acido salicilsolforico, salsalato, sulindac, suprofen, suxibuzone, tenoxicam, acido tiaprofenico, tiaramide, tinoridina, acido tolfenamico, tolmetin, tropsin, xenbucin, xi-moprofen, zaltoprofen, zomepirac, tomoxiprolo;

analgesici: acetaminophen, acetaminosalol, amino-chlorthenoxazin, acido acetilsalicilico 2-amino-4-picoline, acido acetilsalicilsalicilico, anileridina, benoxaprofen benzilmorfina, acido 5-bromosalicilico acetato, buketin, buprenorfina, butorfanolo, capsaicina, cinchophen, ciramadol, clometacin, clonixin, codeina, desomorphine, dezocine, diidrocodeina, diidromorfina, dimepheptanol, dipyrrocetyl, eptazocine, ethoxazene, etilmorfina, eugenolo, floctafenina, fosfosal, glafenina, hydrocodone, hydromorphone, hydroxypethidine, ibufenac, p-lactophenetide, levorphanol, meptazinol, metazocine, metopon, morfina, nalbuphine, nicomorfina, norlevorphanol, normorfina, oxycodone, oxymorfone, pentazocina, fenazocina, fenocoll, fenoperidine, fenilbutazone, fenilsalicilato, fenilramidol, salicin, salicilamide, tiorphan, tramadol, diacereina, actarit;



broncodilatatori: acefillina, albuterolo, bambuterolo, bamifillina, bevonium methyl sulfate, bitolterolo, carbuterolo, clenbuterolo, clorprenalina, dioxethedrine, difillina, efedrina, epinefrina, eprozinol, etafredine, ethylnorepinephrine, etofillina, fenoterolo, flutoprium bromide, hexoprenaline, ipratropium bromide, isoetharine, isoprotenerolo, mabuterolo, metaproterenolo, oxitropium bromide, pirbuterol, procaterolo, protokylol, proxyphyl-line, reproterolo, rimiterolo, salmeterolo, soterenolo, terbutalina, acido l-teobromoacetico, tiotropium bromide, tretoquinolo, tulobuterolo, zaprinast;

espettoranti/mucolitici: ambroxolo, bromexina, domiodol, erdosteine, guaiacol, guaifenesin, glicerolo iodato, metosteine, mesna, sobrerolo, stepronin, terpin, tiopronin;

antiasmatici/antiallergici antiistaminici: acravistine, alloclamide, amlexanox, cetirizine, clobenzepam, cromoglicato, cromolyn, epinastine, fexofenadine, formoterol, istamina, hydroxyzine, levocabastina, lodoxamide, mabuterolo, metron s, montelukast, nedocromil, repirinast, seratrodast, suplatast tosilato, terfenadine, tiaramide, urushiol, bromexina;

ACE-inibitori: alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, losartan, moxeltipril,

naftopidil, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril,
temocapril, trandolapril, urapidil;

beta bloccanti: acebutololo, alprenololo, amosulalo-
lo, arotinololo, atenololo, betaxololo, bevantololo, bu-
cumololo, bufetololo, bufuralolo, bunitrololo, bupranolo-
lo, butofilolo, carazololo, carteololo, carvedilolo, ce-
liprololo, cetamololo, dilevalolo, epanololo, esmololo,
indenololo, labetalolo, mepindololo, metipranololo, me-
~~toprololo, moprololo, nadololo, nadoxololo, nebivololo,~~
nifenalolo, nipridalolo, oxprenololo, penbutololo, pin-
dololo, practololo, pronetalolo, propranololo, sotalolo,
sulfinalolo, talinololo, tertatololo, tilsololo, timo-
lolo, toliprololo, xibenololo;

antitrombotici e vasodilatatori: acetorphan, acido
acetilsalicilico, argatroban, bamethan, benfurodil emi-
succinato, benziodarone, betahistine, brovincamine, bufe-
niode, citicolina, clobenfurol, clopidogrel, cyclandela-
te, dalteparin, dipiradamolo, droprenilamine, enoxaparin,
fendiline, ifenprodil, iloprost, indobufen, isbogrel,
isoxsuprine, lamifiban, nadroparin, nicotinoil alcol,
nylidrin, ozagrel, perhexiline, prenilamina, papaveroli-
na, reviparin sale sodico, ridogrel, suloctidil, tinefe-
drine, tinzaparin, triflusal, xanthinol niacinate;

antidiabetici: acarbose, carbutamide, glibornuride
glybuthiazol(e), miglitol, repaglinide, troglitazone,

1-butyl-3-metanyl-urea, tolrestat, nicotinamide;
antitumorali: ancitabina, anthramicina, azacitidina,
azaserina, 6-azauridina, bicalutamide, carubicina, car-
zinophilin, chlorambucil, chlorozotocin, citarabina, dau-
norubicina, defosfamide, demecolcina, denopterina, 6-dia-
zo-5-oxo-L-norleucina, docetaxel, doxifluridina, doxoru-
bicina, droloxifene, edatrexato, eflornithine, enocitabi-
ne, epirubicina, epitiostanol, etanidazole, etoposide,
fenretinide, fludarabine, fluorouracile, gemcitabine,
hexestrol, idarubicina, lonidamine, mannomustine, melpha-
lan, menogaril, 6-mercaptopurina, methotrexate, mitobro-
nitol, mitolactol, mitomycins, mitoxantrone, mopidamol,
mycophenolic acid, ninopterin, nogalamycin, paclitaxel,
pentostatin, pirarubicin, piritrexim, plicamycin, acido
podofillico, porfimer sodium, porfiromycin, propagerma-
nium, puromycin, ranimustine, acido retinoico, roquini-
mex, streptonigrin, streptozocin, teniposide, acido te-
nuazonico, thiamiprine, tioguanina, tomudex, topotecan,
trimetrexate, tubercidin, ubenimex, vinblastina, vincristina,
vindesina, vinorelbina, zorubicina;
antiulcera: acido ϵ -acetamidocaproico, arbaprostil,
cetraxate, cimetidina, ecabet, enprostil, esaprazole, ir-
sogladine, misoprostol, omeprazole, ornoprostil, panto-
prazole, plaunitol, rioprostil, rosaprostol, rotraxate,
sofalcone, trimoprostil;

antiiperlipidemici: atorvastatina, cilastatina, dermostatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, nystatin, pentostatina, pepstatina, privastatina sale sodico, simvastatina;

antibiotici: amdinocillina, amoxicillina, ampicillina, apalcillina, apicyclina, aspoxicillin, azidamfenicol, azidocillina, azlocillina, aztreonam, benzoypas, acido benzil penicillinico, biapenem, bicozamycin, capreomycina, carbenicillina, carindacillina, carumonam, cefaclor, cefadroxil, cefamandole, cefatrizina, cefazedone, cefazolina, cefbuperazone, cefclidin, cefdinir, cefditoren, cefepime, cefetamet, cefixime, cefmenoxime, cefmetazole, cefminox, cefodizime, cefonicid, cefoperazone, ceforanide, cefotaxime, cefotetan, cefotiam, cefoxitin, cefozopran, cefpimizole, cefpiramide, cefpirome, cefprozil, cefroxadine, cefsulodin, ceftazidime, cefteram, ceftezole, ceftibuten, ceftiofur, ceftizoxime, ceftriaxone, cefuroxime, cefuzonam, cephacetrile sodium, cephalexin, cephaloglycin, cephaloridina, cephalosporin C, cephalothin, cephapirin sodium, cephadrine, chloramphenicol, chlortetracyclina, cinoxacina, clavulanic acid, clometocillina, cloxacillina, cyclacillina, cycloserina, demeclocyclina, dicloxacillina, epicillina, fenbecillina, flomoxef, floxacillina, hetacillina, imipenem, lenampicillina, loracarbef, lymecycline, mafenide, meclocyclina,



meropenem, metampicillina, methacyclina, methicillina sale sodico, mezlocillina, minocyclina, moxalactam, mupirocin, myxin, negamycina, novobiocina, oxacillina, pampenem, penicillina G sale di potassio, penicillina N, penicillina O, penicillina V, phenethicillina sale di potassio, pipacyclina, piperacillina, pirlimycin, porfirimicina, propicillina, quinacillina, ritipenem, rolitetracycline, sancyclina, sedecamycina, spectinomycina, sulbactam, sulbenicillina, temocillina, tetracyclina, ticarcillina, tigemonam, tubercidina, azitromicina, clariromicina, diritromicina, enviomicina, eritromicina, josamicina, midecamicina, miocamicina, oleandomicina, rifabutina, rifamide, rifamicina, rifaximina, rokitamicina, spiramicina, troleandomicina, viomicina, virginiamicina;

antivirali: aciclovir, amantadina, cidofovir, cytarabina, didanosina, dideoxyadenosina, edoxudina, famciclovir, floxuridine, ganciclovir, idoxuridina, indanavir, kethoxal, lamivudine, MADU, penciclovir, podophyllotoxina, ribavirina, rimantadina, saquinavir, sorivudina, stavudina, trifluridina, valacyclovir, vidarabina, acido xenazoico, zalcitabina, zidovudina;

inibitori del riassorbimento osseo: acido alendronico, acido butedronico, acido etidronico, acido oxidronico, acido pamidronico, acido risedronico;

farmaci antidemenza: amiridina, lazabemide, mofegilina, salbeluzolo, oxiracetam, ipidacrina, nebracetam, tacrina, velnacrina.

7. Composti secondo le rivendicazioni 5-6, in cui i farmaci precursori sono scelti tra i seguenti:

- antiinfiammatori: acido acetilsalicilico, carprofen, diclofenac sodico, diflunisal, etodolac, acido flufenamico, flunixin, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, indoprofen, ketoprofen, ketorolac, tenoxicam, loxoprofen, acido meclofenamico, acido mefenamico, meloxicam, mesalamina, naproxen, acido niflumico, piroxicam, salsalato, sulindac, suprofen, tenoxicam, acido tiaprofenico, acido tolfenamico, tolmetin, zomepirac, tomoxiprolo;

- analgesici: acetaminophen, acido acetilsalicilsalicilico, benoxaprofen, buprenorfina, butorfanolo, capsicina, diacereina, diidrococodeina, etilmorfina, eugenolo, fenilbutazone, meptazinol, morfina, nalbuphine, pentazocina, tiorphan, tramadol, actarit;

- broncodilatatori: albuterolo, carbuterolo, clenbuterolo, difillina, etofillina, fenoterolo, ipratropium bromide, metaproterenolo, pirbuterol, salmeterolo, terbutalina, tiotropium bromide, zaprinast;

- espettoranti/mucolitici: ambroxolo, bromexina, guiacol, sobrerolo;

- antiasmatici/antiallergici antiistaminici: cetirizine

zine, cromoglicato, istamina, levocabastina, lodoxamide, montelukast, terfenadine, bromexina;

ACE-inibitori: captopril, enalapril, lisinopril, losartan, ramipril;

beta bloccanti: alprenololo, atenololo, bupranololo, labetalolo, metipranololo, metoprololo, pindololo, propranololo, timololo;

antitrombotici e vasodilatatori: acido acetilsaliclico, acetorphan, argatroban, clopidogrel, dalteparin, dipiridamolo, enoxaparin, iloprost, ozagrel, trifusal;

antidiabetici: tolrestat, nicotinamide;

farmaci antitumorali: antramicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, fluorouracile, methotrexate, vinblastina;

farmaci antiulcera: cimetidina, omeprazole, pantoprazole;

farmaci antiiperlipidemici: lovastatina, pravastatina sale sodico, simvastatina;

antibiotici: amoxicillina, ampicillina, aztreonam, biapenem, carbencillin, cefaclor, cefadroxil, cefamandole, cefatrizina, cefoxitin, clavulanic acid, dicloxacillina, imipenem, mecloxycline, methacyclina, moxalactam, panipenem, sulbactam, azitromicina, eritromicina, josamicina, miocamicina, rifabutina, rifamide, rifamicina;

antivirali: aciclovir, famciclovir, ganciclovir,

penciclovir, ribavirin, vidarabine, zidovudine;

inibitori del riassorbimento osseo: acido alendronico, acido etidronico, acido pamidronico.

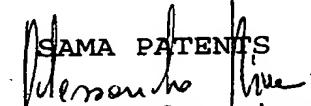
8. Composti o sali, o loro composizioni secondo le rivendicazioni 1-7 per uso come medicamento.

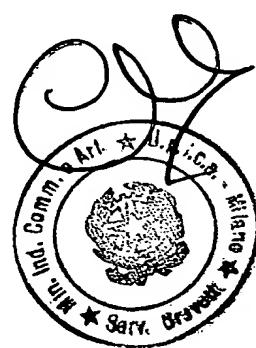
9. Impiego dei composti o sali, o loro composizioni secondo le rivendicazioni 1-7 per la preparazione di farmaci per l'applicazione terapeutica stress ossidativo.

10. Formulazioni farmaceutiche contenenti come principio attivo i composti o loro sali delle rivendicazioni 1-7.

Milano, 13 APR. 1999

p. NICOX S.A.

SAMA PATENTS

 (Alessandro Riva)



THIS PAGE BLANK (USPTO)